UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1918 — N° 8

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE

de la

PATHOGÉNIE DES ACCÈS PALUSTRES

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 6 Juillet 1918

PAR

GEORGES SENEVET

INTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ D'ALGER

Né à Alger, le 7 Février 1891

MEMBRES DU JURY :

MM. SOULIÉ, professeur de pathologie générale et de microbiologie, *Président.*
ARDIN-DELTEIL, professeur de clinique médicale,
POUJOL, professeur d'Anatomie pathologique, } *Juges.*
GILLOT, professeur agrégé de médecine générale,

ALGER
Imprimerie et Gravure S. Léon, 15, Rue de Tanger
1918

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1918 — N° 8

CONTRIBUTION à l'ÉTUDE

de la

PATHOGÉNIE DES ACCÈS PALUSTRES

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement, le 6 Juillet 1918

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

GEORGES SENEVET

INTERNE DES HÔPITAUX

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ D'ALGER

Né à Alger, le 7 Février 1891

MEMBRES DU JURY :

MM. SOULIÉ, professeur de pathologie générale et de microbiologie, *Président*.
ARDIN-DELTEIL, professeur de clinique médicale.
POUJOL, professeur d'Anatomie pathologique.
GILLOT, professeur agrégé de médecine générale.
} *Juges.*

ALGER
Imprimerie et Gravure S. Léon, 15, Rue de Tanger
1918

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen . . . . . MM. CURTILLET (✻, I. ✿).
Assesseur . . . . . TRABUT (✻, I, ✿. O. ✹).

PROFESSEURS

Anatomie	MM. WEBER (✻, I ✿).
Anatomie pathologique	POUJOL (I ✿).
Physiologie	REY (✻, I. ✿).
Clinique médicale.	ARDIN-DELTEIL I. ✿).
Clinique chirurgicale	VINCENT (I. ✿).
Clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées. . . .	X.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie. .	CURTILLET (✻, I. ✿),
Clinique obstétricale.	ROUVIER (✻, I. ✿).
Clinique ophtalmologique	CANGE (✻. A ✿).
Clinique médicale infantile.	CRESPIN (I. ✿).
Chimie médicale et toxicologie.	MALOSSE (I ✿. ✹).
Pharmacie	BATTANDIER (I. ✿).
Matière médicale et thérapeutique	HÉRAIL (I. ✿).
Histoire naturelle médicale et parasitologie . .	TRABUT (✻, I. ✿, O ✹).
Pathologie générale, microbiologie	SOULIÉ (✻, I ✿).
Hygiène et médecine légale.	X.
Histologie	ARGAUD (I. ✿).
Physique médicale	DUFOUR (I. ✿).

PROFESSEUR HONORAIRE

M. A TREILLE (✻)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine générale	MM. GILLOT (I. ✿).
Physiologie.	BATTEZ (✻).

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Chaires d'anatomie et de physiologie	MM. LEBLANC (✻, A. ✿).
Chaires de pathologie, de clinique externe et de clinique obstétricale	E. CABANES (A. ✿). FUSTER (✻, A. ✿).
Chaires de chimie et de physique	MALOSSE (A. ✿).
Chaires de pharmacie et de matière médicale. .	MUSSO.
Section de médecine générale.	RAYNAUD.
Section de chirurgie.	LOMBARD. PÉLISSIER.
Section de parasitologie et sciences naturelles appliquées à la médecine	NÈGRE.
Section des Maladies des Pays-chauds et des maladies syphilitiques et cutanées	MONTPELLIER.

Nota. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres a leurs auteurs.

A la mémoire de mon père

A la mémoire de mon grand-père

A la mémoire de ma marraine

A MA MÈRE

A MA GRAND'-MÈRE

A Monsieur le Docteur Edmond SERGENT

A qui je dois tant !

A Monsieur le Docteur SALIÈGE

Et à tous mes maîtres de l'Hôpital de Mustapha

A mes maîtres de la Faculté d'Alger

À mon président de thèse :

Monsieur le Professeur SOULIÉ

A mes juges :

Monsieur le Professeur ARDIN-DELTEIL

Monsieur le Professeur POUJOL

Monsieur le Professeur Agrégé GILLOT

A mon cher ami le Docteur Paul WITAS

A mes amis.

INTRODUCTION

Les circonstances dans lesquelles nous avons été amenés à nous occuper du sujet de notre thèse sont les suivantes.

Nous avons assisté, en Macédoine, à la formidable épidémie palustre de 1916, nous avons eu, surtout, l'heureuse fortune de nous y trouver aux côtés de M. le Dr Abrami, qui a bien voulu nous associer à ses recherches, et auquel nous tenons à exprimer ici, toute notre gratitude.

C'est dans ces conditions que, éloignés de toute bibliothèque, nous avons dû imaginer des hypothèses pour nous expliquer les faits qui se déroulaient sous nos yeux, et instituer quelques expériences pour essayer de vérifier ces hypothèses.

Plus tard, en cherchant, dans les nombreuses publications accumulées sur le paludisme, ce qui avait été dit sur les questions dont nous nous étions occupés, nous nous sommes aperçus que certaines idées, originales pour nous, avaient depuis longtemps été adoptées par certains auteurs, violemment combattues par d'autres.

Ce sont ces idées que nous allons présenter dans ce travail. Toutefois, avant d'entrer dans le cœur même de notre sujet, nous croyons indispensable de présenter un bref aperçu des phénomènes cliniques du paludisme et de leur division.

Nous reprendrons ensuite chacune des périodes admises, et nous verrons quelle est la pathogénie des accidents qu'on y observe. Pour chacune de ces périodes nous suivrons le même ordre dans l'exposition. Nous donnerons en premier lieu un exposé de nos hypothèses et de nos expériences. Nous résumerons ensuite les principaux arguments, pour ou contre, puisés dans d'autres auteurs. Nous conclurons ensuite, chaque fois que cela sera possible.

LES PHÉNOMÈNES FÉBRILES DU PALUDISME

Essai de Division Clinique.

Les accidents palustres aigus, car ce sont les seuls que nous nous proposons d'étudier, peuvent être classés en trois grands groupes. Ces trois groupes se succèdent généralement dans le même ordre chez les malades :

1° Les phénomènes de l'invasion primitive.

2° Les rechutes à brève échéance.

3° Les rechutes à longue échéance.

Nous prendrons comme type de description les manifestations fébriles dûes au *Plasmodium præcox* pour lequel l'ordre de succession des phénomènes est précisément celui que nous adoptons. Nous indiquerons les particularités qui concernent le *Plasmodium vivax*. Quant au *Plasmodium malariæ*, nous le passerons sous silence, le nombre de cas observés par nous ayant été trop faible pour nous permettre une opinion quelconque.

1° Les phénomènes de l'invasion primitive.

Ces accidents sont les plus éloignés de l'idée suggérée par le terme de fièvre intermittente. Leur allure toute spéciale expose à des erreurs le médecin non averti.

Les symptômes prodromiques sont à peu près toujours les mêmes, leur durée est environ de 4 à 6 jours, ils consistent surtout en troubles gastro-intestinaux, inappétence, parfois nausées, ainsi qu'en une sensation de malaise général.

Puis, le malade est pris d'un violent frisson, il ressent de la fièvre, se couche, a des vomissements abondants,

souvent répétés dans la nuit et la journée du lendemain.

Dès ce premier jour, quand cette constatation est possible, on voit que la température atteint 39° ou 40°. Le lendemain elle redescend parfois à la normale, mais, le plus souvent, elle se maintient en plateau aux environs des chiffres précédents ; plateau souvent encoché de chutes brusques et temporaires à 37° ou 38°. La fièvre continue rémittente apparait chez le malade. Cette fièvre, avec tous les caractères que nous venons de décrire, va durer 10 à 15 jours et se termine par une défervescence progressive, à moins que le malade ne soit emporté par un accès pernicieux.

Il s'agit, bien entendu, dans cette description, d'un de ces cas qui furent trop fréquents en Macédoine, où le médecin non averti, a porté, en raison des phénomènes gastriques, diarrhée et vomissements surtout, de l'allure continue de la fièvre, le diagnostic d'embarras gastrique fébrile, et n'a traité le malade que par la diète et les bains froids sans lui donner de quinine.

Si, dans certains cas, le début des infections dûes au *Plasmodium vivax* répond à cette description, il n'en est pas toujours ainsi. J'ai observé à Parthénontos (Ile de Lemnos), dans un camp dont j'étais chargé, des cas de paludisme de première invasion, où la température affectait d'emblée le rythme tierce. Je pus déceler la présence du *Plamodium vivax* dans le sang de ces malades.

Pour en revenir au *Plasmodium præcox*, le malade une fois sa défervescence accomplie, entre dans la deuxième période, celle des rechutes à brève échéance. Nous verrons quelles sont les raisons d'ordre parasitologique qui nous ont fait adopter cette limite de la période des accidents primitifs.

2° Les rechutes à brève échéance.

Que l'on ait affaire au paludisme bénin de la période hiverno-vernale, ou au redoutable paludisme estivo-automnal causé par le *Plasmodium præcox*,

l'allure générale de la maladie est la même.

Pendant une période dont la durée varie entre 3 à 12 jours, le malade présente des accès de fièvre, régulièrement tierces ou quotidiens dans le cas du *vivax*, d'allure continue rémittente, dans la plupart des cas dûs au *præcox*. Puis, que l'on intervienne ou non par la quinine, l'apyrexie se produit.

Une phase apyrétique succède à cette phase fébrile, sa durée variable est généralement comprise entre 7 et 25 jours. Sa fin en est marquée, dans les cas à *præcox* par de petites oscillations thermiques entre 37° et 38° qui nous ont toujours permis de prévoir à brève échéance la reprise des accès.

Celle-ci se produit sous une forme clinique identique à celle de la phase fébrile précédente. A noter, cependant que dans les cas à *vivax*, le rythme tierce peut, au cours d'une phase ultérieure, se transformer en rythme quotidien et inversement.

Nouvelle apyrexie, suivie d'une nouvelle série d'accès, et ainsi de suite. Le malade présente un certain nombre de séries d'accès, 10 à 12 par exemple, pendant la saison palustre. Mais, la fin de cette dernière arrivant, les crises fébriles sont plus courtes, les phases apyrétiques s'allongent, et les accès disparaissent.

3° Les rechutes à longue échéance.

Dès ce moment les phénomènes fébriles que présentera le malade seront classés dans cette catégorie. Disons de suite qu'ils forment un bloc bien moins homogène que les précédents. Nous ne parlerons pas des cachexies, du paludisme larvé, des complications viscérales de la maladie, cirrhoses, néphrites, artérites, névrites que les auteurs ont décrit parfois sans preuves étiologiques bien certaines. Ces manifestations peuvent se retrouver à tous les stades de la maladie ; quoique elles soient souvent tardives et par conséquent contemporaines de notre troisième période. Mais nous n'avons en vue ici que l'étude des manifestations fébriles et à

ce titre les complications n'entrent pas dans notre sujet.

Ce qui nous préoccupe, ce sont ces accès que l'on voit revenir chez les vieux paludéens, 1 an, 10 ans parfois après qu'ils ont quitté les régions palustres ; ce sont ces phénomènes fébriles que présentent chaque année certains paludéens à l'époque où furent contractés les premiers accès.

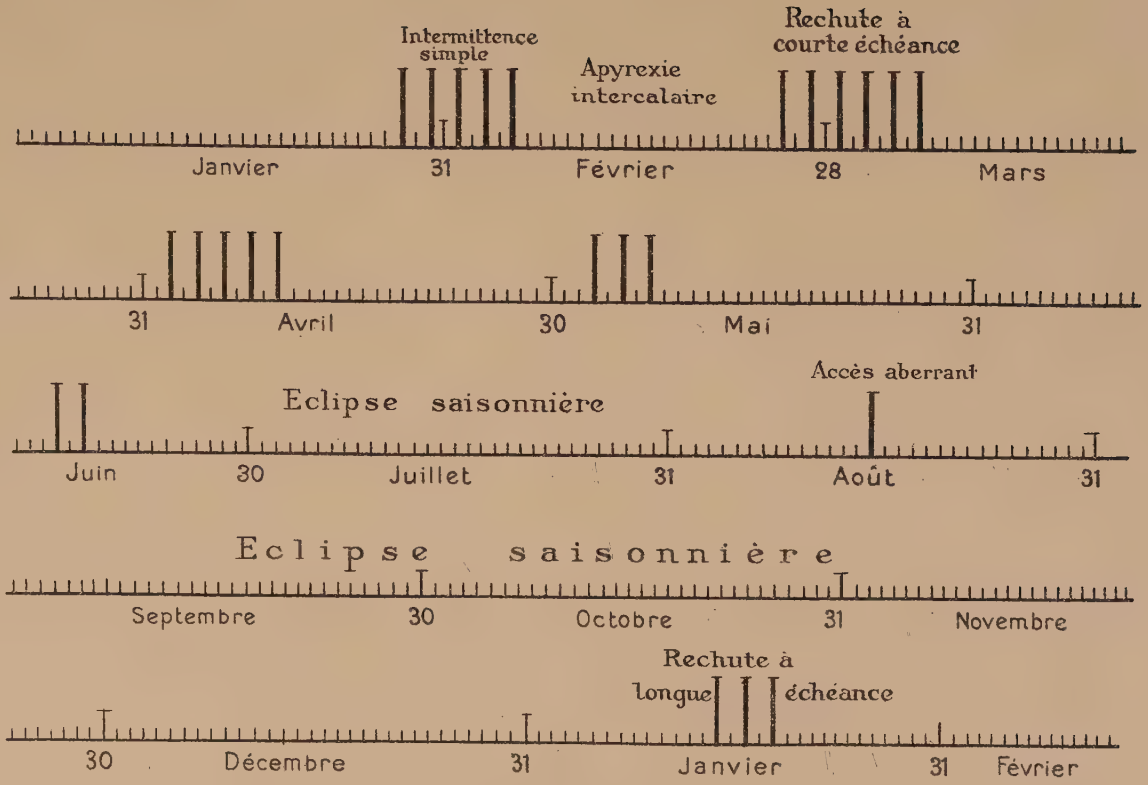
Nous avons observé des malades qui, ayant eu en Septembre 1916 la série des rechutes que nous venons de décrire au chapitre précédent, furent rapatriés en France. Ils virent leurs accès s'arrêter en fin décembre. En juin 1917, se sentant, ou plutôt se croyant guéris, ils demandent à revenir en Orient, font la traversée de Toulon à Salonique, évitent par conséquent la traversée de l'Italie toujours suspecte quant aux réinfections possibles. Le jour même de leur débarquement à Salonique, accès violent, et nous constatons des schizontes de *Plasmodium præcox* dans leur sang. Cet exemple montre ce que nous entendons par rechutes à longue échéance. Notons seulement en passant combien la notion de ces faits doit rendre prudent en matière de résultats thérapeutiques.

Pour résumer ce bref aperçu clinique, nous dirons que si jamais maladie a mérité le nom de fièvre intermittente, c'est bien le paludisme. Elle le mérite triplement ; il y a trois sortes d'intermittences palustres :

1° La plus connue, la plus banale, celle qui a frappé à un tel point les plus anciens observateurs, que le nom de tierce et de quarte est synonyme de fièvre palustre. Elle est caractérisée par le retour de la fièvre tous les deux ou trois jours suivant le type.

2° L'alternance des rechutes à brève échéance avec les phases d'apyrexie intercalaire au cours de la saison palustre.

3° Les éclipses saisonnières du paludisme produisant les rechutes à longue échéance.



Les trois intermittencés palustres *(Chaque colonne représente un accès à Vivax)*

Ces trois intermittences sont schématisées sur la figure ci-contre.

C'est le jeu de ces trois rythmes qui entraîne la plus grande partie des accès fébriles. Comment les déclanchent-ils, c'est ce que nous allons nous efforcer d'expliquer au cours des pages qui vont suivre.

CHAPITRE I

LES ACCIDENTS PRIMITIFS

La continue rémittente, la division précoce

a) *La continue rémittente, les formes parasitaires observées, insuffisance des explications basées sur le cycle schizogonique de l'hématozoaire*

La continue rémittente n'est pas la seule manifestation fébrile observée à l'origine des accidents palustres ; nous l'avons fait observer dans les quelques notes qui précèdent. Néanmoins, nous ne décrirons qu'elle dans ce chapitre pour éviter des redites inutiles.

Nos observations ayant porté surtout sur des crises de 1° invasion dont le *Plasmodium praecox* était responsable, c'est par celles-ci que nous commencerons. Nous dirons ensuite quelques mots de celles causées par le *Plasmodium vivax*.

Ceci posé, lorsque chez un malade présentant les accidents en question, on pratique des examens de sang en série, on constate la présence à peu près exclusive, dans la plupart des cas, de formes jeunes.

Ces formes, lorsqu'on les examine sur des préparations colorées par une des nombreuses méthodes dérivées de celle de Romanowsky, apparaissent comme composées d'une petite masse d'apparence nucléaire : le noyau, d'une zone incolore : la vésicule nucléaire, et d'un mince anneau protoplasmique qui se teinte en bleu, formant selon l'expression classique l'anneau de la bague dont le noyau serait le chaton. Cet aspect pour être très fréquent, n'est cependant pas le seul, très

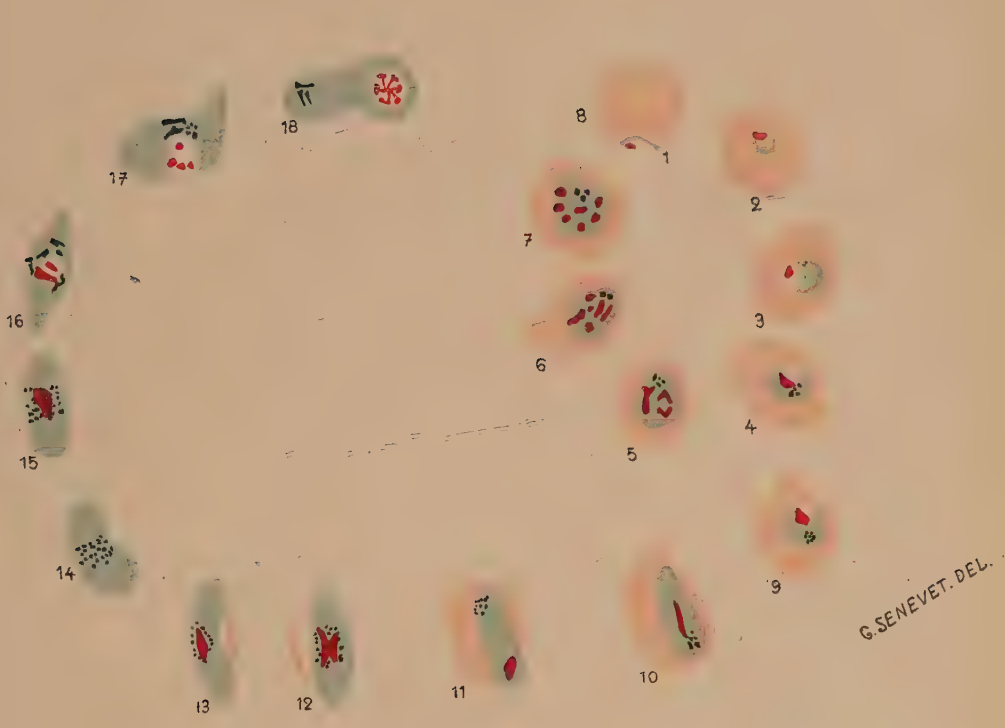


Planche II.- Evolution du Plasmodium præcox

Fig. 7. 14 & 15 schématiques. Le reste d'après nature

souvent le parasite, surpris vraisemblablement par la fixation dans un de ses mouvements amiboïdes, présente des prolongements plus ou moins marqués. Parfois même, et ceci est particulièrement visible dans certaines lames de sang prises au cours d'accès pernicieux, les jeunes formes, quoique sans aucun doute de l'espèce *præcox*, sont en bandelette, suivant un des grands diamètres du globule, suggérant plutôt l'idée que l'on se fait habituellement des jeunes formes de quarte, du *Plasmodium malariæ*.

Si l'on recherche des formes un peu plus âgées, on ne les trouve généralement pas, tout au plus voit-on de ces corps, où le protoplasme est plus large, se teinte plus fortement en bleu, où le pigment est apparent. Nous supposons, M. Abrami et moi, que ces corps donnent naissance tantôt aux rosaces, tantôt aux gamètes en croissant, organismes dont nous parlerons ultérieurement.

Mais, si l'on a la chance d'avoir affaire à un sang plus riche en parasites, on trouve des éléments plus avancés du cycle asexué, des rosaces ayant de 4 à 14 mérozoïtes, bref, toute la série des éléments figurés sur la planche ci-contre. Notons, que nous avons trouvé dans un cas indubitablement dû au *præcox*, une rosace à 18 mérozoïtes, n'hypertrophiant pas le globule, qui était dépourvu de grains de Schüffner. Cette constatation confirme l'idée soutenue par différents auteurs, Billet en particulier, que le schizonte mûr de *præcox* comporte 28, 32 mérozoïtes, mais ne se trouve pas dans la circulation générale.

Ces rosaces, par leur éclatement, donneraient naissance aux accès fébriles. Toutefois, cette conception, suffisante pour expliquer des accès que l'on voit nettement se dessiner sur la courbe thermique de certains paludéens à la période primaire, ne peut pas expliquer l'allure continue de la température. Nous avons d'abord pensé qu'il s'agissait d'une série d'accès subintrants tels que la défervescence de l'un n'était pas achevée

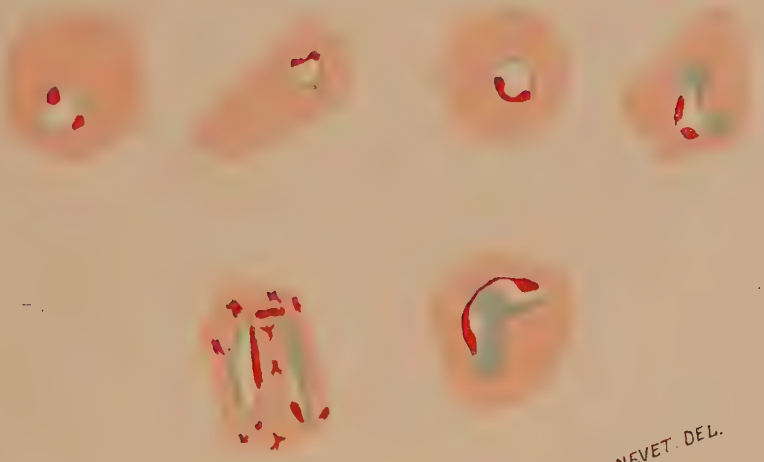
quand la montée thermique de l'autre arrivait. Cette succession d'accès très rapprochés aurait eu pour cause un certain nombre de générations de parasites, dont les cycles décalés les uns par rapport aux autres évolueraient chacun pour leur compte. Mais cette hypothèse n'est pas justifiée à notre avis par les constatations hématologiques que nous avons pu faire. Dans les accès primaires où la richesse en parasites nous permettait de voir des formes qui sont rares d'ordinaire dans le sang circulant, nous n'avons pas trouvé ces générations nettement en retard les unes sur les autres. Ou du moins, quand nous en avons trouvé, ces générations ne nous ont pas paru plus nettement décalées les unes par rapport aux autres que celles que l'on voit dans certaines lames de sang parasité par le *Plasmodium vivax*, où l'on trouve à la fois tous les stades, et où, pourtant, les accès sont réguliers.

D'autre part, au point de vue clinique, la rémittente continue dûe au *Plasmodium præcox*, ne ressemble que de fort loin à un accès palustre. L'élévation thermique et les vomissements sont bien des caractères communs, mais on ne trouve ni le frisson, ni les sueurs profuses. Tout au moins, quand on les observe, ces symptômes ne sont jamais aussi caractéristiques que dans les accès de tierce bénigne. Certains paludéens d'été ont quelques frissonnements légers, irréguliers, d'autres n'en ont pas du tout.

Dans ces conditions, il était logique de se demander, si, comme le montrent Laveran (24), Ziemann (49), Sergent (38), Thiroux (44), Mayer et Flu (41), Neumann et Mayer (41), Swellengrebel (41), Le Dantec (16), en particulier qui décrit longuement le processus dans son traité de pathologie exotique, le *Plasmodium praecox* n'est pas capable de se diviser directement à l'instar de beaucoup de protozoaires.

b) *La division précoce. — La fièvre continue*

Se divisant précocement et se multipliant dans le sang, le parasite agit à la manière des agents septicé-



G. SENEVET DEL.

Planche I. (D'après nature)

Division précoce du P. præcox

miques ordinaires, et entraîne comme la plupart d'entre eux une fièvre d'allure continue. Bien entendu, dans cette hypothèse, une partie seulement des parasites, fraction plus ou moins importante suivant les cas, évoluerait de cette façon. Le reste des hématozoaires suivant le cycle classique de la schizogonie, entraînerait chez le malade des accès plus ou moins réguliers. La combinaison, le rapport chaque jour différent chez le même malade de ces deux modes de reproduction, expliquerait les modalités innombrables que l'on peut observer chez les paludéens infectés par le *Plasmodium præcox*.

Il nous reste pour valider notre hypothèse à démontrer d'abord, l'existence de cette division précoce. Nous nous appuierons pour cela sur nos propres constatations et celles des auteurs qui se sont occupés de la question.

Personnellement nous n'avons pas assisté, à semblable évolution, dans les lames de sang frais, mais nous avons pu surprendre sur des lames colorées, toute une série de stades intermédiaires. La planche ci-jointe en donne une idée. Sommes-nous en droit d'interpréter les formes représentées, comme ressortissant à la division directe ? Les nombreuses formes où le noyau est complètement divisé, certaines où le protoplasme lui-même montre une ébauche de scission incite à y penser.

Mais certains auteurs, Craig (13), par exemple, ont émis une interprétation différente de ces formes. Pour lui, les formes semblables à celles que nous trouvons dans la planche que nous venons d'examiner, seraient les stades intermédiaires d'une conjugaison intra-globulaire de l'hématozoaire. Il aurait retrouvé ces formes dans les trois espèces de Plasmodium.

Craig à plusieurs reprises a décrit minutieusement le processus auquel nous faisons allusion, et qui paraît avoir été entrevu pour la première fois par Mannaberg (29) puis par Ewing (18).

Il a non seulement trouvé sur les préparations colorées, tous les stades intermédiaires du processus, mais il a pu fréquemment assister sous le microscope, entre lame et lamelle à la conjugaison de deux jeunes parasites. Leur fusion débute par celle du protoplasma, les noyaux étant aux extrémités opposées au point commun, puis ils se rapprochent, se fondent et l'on a ainsi un parasite plus gros que les jeunes schizontes ordinaires, et qui, véritable corps kystique, jouera un rôle dans certaines rechutes.

Bien qu'en apparence plus rigoureuse, cette méthode d'examen, entre lame et lamelle, nous satisfait moins que l'interprétation de formes existant dans le sang circulant et surprises par la fixation suivie d'une coloration. On ne peut conclure qu'avec toutes sortes de réserves, d'un fait ainsi observé entre lame et lamelle, à ce qui se passe dans l'organisme.

Nous reviendrons sur la question de ces corps kystiques, formes de résistance de l'hématozoaire pendant la période d'apyrexie, à propos de la deuxième période, celle des rechutes à brève échéance. Pour le moment ces formes de résistance nous occupent moins que les parasites qui leur donnent naissance : les formes de conjugaison.

Examinons les arguments en faveur de l'une et l'autre thèse. On peut dire, tout d'abord que Craig n'a guère de confirmation, en ce qui concerne la conjugaison, et aucune confirmation ne lui a été donnée, à notre connaissance, pour le rôle joué dans la pathogénie de la rechute, par les corps issus de la conjugaison.

Nous avons trouvé, par contre, dans des étalements de sang prélevés chez un malade en pleine période primaire, des jeunes formes pourvues de deux noyaux comme ceux, qui, selon nous se divisent directement. Ce fait est intéressant en ce que le début des accidents fébriles remontait, dans ce cas à moins de 8 jours, laps de temps indispensable, d'après Craig lui-même, pour l'apparition des formes de conjugaison.

Cette constatation cadre au contraire avec notre hypothèse relative à la fièvre continue rémittente car c'était le cas pour le malade en question.

Alors que nous étudiions cette question de la division directe, nous nous sommes proposés de chercher le rapport entre le nombre des schizontes à deux nucléoles et celui des globules doublement parasités que l'on rencontrait dans une même lame. Nous voulions voir si ce rapport était beaucoup plus élevé dans le paludisme à *Plasmodium præcox* que dans celui à *vivax*. Comme nous étions en hiver (décembre 1917), nous avons dû prendre comme sujet d'étude des lames prises au cours d'accès à *præcox* en hiver en Algérie. Quel ne fut pas notre étonnement de trouver un tout petit nombre de jeunes formes à deux noyaux, alors que nous étions habitués à en voir un grand nombre en Macédoine ? Cette constatation nous a suggéré l'idée de rechercher si, dans un même pays et chez un grand nombre de malades (pour éviter des différences individuelles), le *Plasmodium præcox* ne présente pas un pourcentage beaucoup plus grand de globules doublement parasités et de schizontes à double nucléole en été qu'en hiver ? Nous n'avons pu, faute de matériel terminer cette étude, et nous comptons la reprendre au cours de l'été 1918. Nous verrons ainsi, si, en été, alors que fleurissent les accidents continus rémittents, le nombre des globules doublement parasités est beaucoup plus élevé qu'en hiver, où les accès se disciplinent et deviennent plus réguliers, ressortissant ainsi à la schizogonie normale.

Division précoce expliquant le type continu, schizogonie normale causant la forme intermittente, ces deux processus se combinant en proportions variables, expliquent donc, à notre avis, l'allure clinique de la maladie à cette période. Il reste toutefois à expliquer comment la schizogonie normale peut provoquer des accès réguliers. Cette explication fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE II

LES RECHUTES A BRÈVE ÉCHÉANCE

Nous avons défini, dans le bref aperçu, placé en tête de cet ouvrage, les manifestations cliniques qui caractérisent cette phase : des périodes de durée variable pendant lesquelles se manifestent les accès fébriles, séparées par des intervalles d'apyrexie de durée également variable, mais oscillant entre 8 et 25 jours.

Nous allons nous efforcer, au cours du présent chapitre, de mettre en lumière la pathogénie de ces différents accidents, de rattacher leur apparition ou disparition aux changements qui se produisent dans la vie de l'hématozoaire, aussi bien que dans l'organisme de l'individu parasité.

Il nous a paru plus logique, pour cette étude de nous adresser à deux parasites différents : pour l'étude des accès fébriles, le *Plasmodium vivax* à cause de la régularité plus grande des accès causés par lui, et pour l'étude des phénomènes qui précèdent, accompagnent et suivent la rechute, au *Plasmodium præcox*, en raison de la persistance plus grande de ses formes sexuées dans le sang circulant, pendant les périodes apyrétiques.

Le présent chapitre se divisera donc tout naturellement en deux parties, l'étude des périodes fébriles, avec le mécanisme des accès, et celle des périodes d'apyrexie, comprenant la pathogénie de la rechute.

Les Périodes d'Accès

Les Périodes d'accès, la fièvre intermittente, la crise hémoclasique, la formule parasitaire.

Lorsque chez certains malades infectés par le *Plasmodium vivax* on prend, régulièrement la température, d'heure en heure, on est frappé par le fait que ces malades présentent tous les deux jours, à heures à peu près régulières, un accès de fièvre (39°, 40°) durant de quatre à six heures, précédé d'un frisson, suivi d'une période de sueur.

Cette constatation fort ancienne est restée longtemps sans explication valable. La découverte de l'hématozoaire par Laveran, a apporté des faits nouveaux d'une importance considérable pour l'explication de ce rythme.

Les auteurs qui, à la suite de Laveran, ont étudié les rapports de la vie du parasite avec les modalités cliniques n'ont pas tardé à s'apercevoir que le cycle asexué de la tierce bénigne avait une durée de 48 heures, égale à une des périodes cliniques. Ils ont de plus noté, que l'accès coïncide avec la présence dans le sang d'un nombre plus grand de formes jeunes, et l'on a rapidement admis que c'était la libération de ces formes jeunes, l'éclatement des rosaces qui provoquait l'apparition de l'accès ; mais sur le mécanisme intime de cette apparition l'accord ne s'est pas encore fait.

Sans avoir la prétention de donner une explication définitive sur ce terrain si débattu nous proposerons une hypothèse nouvelle basée sur deux ordres de faits que nous avons spécialement étudiés :

1° La crise hémoclasique.

2° L'apparition précoce des mérozoïtes nouveaux.

L'étude du premier de ces phénomènes montrant que,

chez un paludéen, il existe de trois à cinq heures avant l'accès un bouleversement profond de l'équilibre sanguin.

L'apparition précoce de mérozoïtes, montrant que la rupture des rosaces plus précoce qu'on ne le suppose généralement a lieu au moment de cette crise et que l'accès palustre, n'est qu'une réaction analogue à celle que l'on produit artificiellement par une injection intraveineuse d'une albumine hétérogène chez un animal donné.

Les recherches dont nous allons parler au cours de ce chapitre ont été publiées à la réunion médicale de l'A. O. par MM. Abrami et Senevet (2).

1° LA CRISE HEMOCLASIQUE.

A la suite des travaux de MM. Vidal, Lermoyez, Abrami, Brissaud et Joltrain (47) sur les phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme, ceux de Vidal, Abrami, Brissaud et Joltrain (48) sur les réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire, alors que dans ces deux affections existait un bouleversement appelé par ces auteurs la crise hémoclasique initiale, il était logique de penser qu'au début d'un accès palustre pouvait exister des manifestations semblables.

Les faits que nous avons observés ont confirmé cette façon de voir.

Ils nous ont montré que les paludéens en imminence d'accès, présentent 3 à 5 heures avant leur frisson, une crise caractérisée par :

A/. *Un abaissement de la pression artérielle qui porte surtout sur la pression maxima.*

B/. *Une leucopénie extrêmement marquée.*

C/. *Une augmentation de la vitesse de la coagulation du sang.*

D/. *Une inversion de la formule leucocytaire.*

E/. *Un ralentissement peu accentué du pouls.*

F/. *La constante remarquable de la température pendant toute cette crise.*

G/. *Le caractère silencieux de cette crise qui n'est perçue en rien par le malade.*

L'ensemble de ces phénomènes a une durée variable, 1/2 heure à une heure environ. Après ce laps de temps, chacune des modifications ci-dessus subit une correction en sens inverse, et les chiffres dépassent même souvent le point de départ, comme nous allons le voir en étudiant séparément chacun de ces faits.

A/. *L'abaissement de la pression.* — Nous nous sommes servis pour le constater de l'oscillomètre de Pachon, et cet appareil nous a permis de voir que c'était surtout la pression maxima qui était modifiée.

Dans le plus grand nombre des cas, le chiffre initial, avant la crise, était de 13 ou 14, (cette pression relativement basse n'a rien de surprenant chez les paludéens, toujours en hypotension, ainsi qu'il ressort de nos constatations personnelles et de celles de différents observateurs Monier-Vinard (32), entre autres dont nous rappellerons les recherches à propos de la crise dans les accès frustes).

En mesurant de 10 en 10 minutes, la valeur de cette pression, on voit qu'au moment de la crise, elle s'abaisse de 1 ou 2 centimètres, atteignant ainsi 10 et même 11.

Puis, après être restée quelque temps à ce chiffre, elle remonte, dépasse le taux initial, et atteint généralement 15 à 16 au moment du frisson. La pression devient à ce moment très difficile à suivre en raison des secousses imprimées à l'appareil par le malade qui grelotte.

Pendant ce temps, la pression minima présente parfois quelques variations, mais toujours moins étendues que celles de la pression maxima. Dans certains cas, nous l'avons vu baisser en même temps que cette dernière, de 1/2, et même de 1 centimètre, elle remonte le plus souvent synchroniquement avec elle.

Dans d'autres cas elle n'a pas varié de façon appréciable.

En résumé, l'abaissement de pression pendant la

crise porte surtout sur la pression maxima, et donne des chiffres inférieurs de 1 à 2 centimètres.

B/. — *Une leucopénie extrêmement marquée.*

Dans la plupart de nos observations, nous avons trouvé un chiffre initial de leucocytes, voisin de la normale, entre 6.000 et 9.000. Puis, un de nous comptant les leucocytes, pendant que l'autre mesurait la pression artérielle, nous avons constaté que le nombre de ceux-ci baissait rapidement, de sorte qu'en deux ou trois numérations successives, soit 20 à 25 minutes, ils atteignaient 3.000, 2.000 et même 1.500.

Ces chiffres seuls, contrôlés de temps à autre par le nombre des hématies qui reste constant, suffisent à éliminer des erreurs de technique qui ne pourraient pas être si formidables, ni, surtout toutes convergentes.

D'ailleurs, nous avons fait à plusieurs reprises appel à un troisième observateur qui comptait parallèlement à nous, les leucocytes.

Avec des chiffres différents, (coefficients d'appareils ou d'observateurs, sans doute, la différence restant constante pour toutes les numérations), les deux hématimètres ont donné des courbes superposables, ce qui exclut des erreurs de technique toujours possibles dans une opération aussi délicate que des numérations de leucocytes avec le même appareil à des intervalles de temps aussi rapprochés, erreurs, qui, je le répète, ne pourraient expliquer des courbes d'abord descendantes, puis stationnaires, enfin ascendantes, et ce synchroniquement avec les variations de la pression artérielle.

On constate, en effet, que les leucocytes restent à ce taux pendant un temps variable, 1/2 heure, 3/4 d'heure, 1 heure. Puis, en 15, 20 minutes, ils atteignent le chiffre initial, le dépassent, continuent leur ascension, mais plus lentement jusqu'au moment du frisson.

Il nous est fréquemment arrivé de trouver un chiffre élevé, 12.000 à 15.000 à ce moment. C'est l'apparition du frisson qui clôturait nos recherches, et nous n'avons

pas à suivre les variations du taux leucocytaire pendant l'accès.

C/. — *L'inversion de la formule leucocytaire.*

Il était logique de demander à la méthode de la formule leucocytaire, quels étaient les éléments qui disparaissaient du sang périphérique. Nous croyons pouvoir conclure que ce sont les polynucléaires. On trouve en effet, d'une façon presque constante, pendant le laps de temps correspondant à la crise, les variations suivantes.

	Polynucléaires	Mononucléaires	Aures formes
Chiffre Initial....	60	30	10
Pendant la crise..	45	45	10
Fin de la crise...	60	30	10
Début du frisson.	70	22	8

(N. B. Les chiffres ci-dessus ne correspondent pas à une de nos observations donnée, ils résument l'ensemble de nos constatations).

Il ressort de ce tableau une augmentation relative des mononucléaires pendant cette période. En établissant ces formules, nous avions pleinement conscience de ce que ce mot "relatif" n'avait rien d'exagéré, car il a fallu parfois un temps considérable pour trouver un nombre suffisant de leucocytes, tant ceux-ci étaient rares. Mais cette prédominance ne dure pas plus que la crise ; le taux initial est atteint avec la fin de celle-ci, et pendant le début de l'accès, nous avons même trouvé une polynucléose nette.

D/. — *La vitesse de coagulation du sang.*

Selon le mot de Nolf(1) dans son article relatif à la coagulation du sang, il est illusoire de vouloir apporter trop de précision dans la mesure de la vitesse de coagulation du sang, opération, qui, par sa nature, n'en comporte pas.

Aussi, nous sommes-nous contentés de la technique suivante : du sang était recueilli à l'aide d'une aiguille

(1) Nolf Article coagulation du sang *in* Traité du sang Gilbert et Weinberg, Paris 1913, Baillière, p. 15,

à ponction veineuse, dans une veine du pli du coude. On le recueillait directement dans quatre petits tubes à hémolyse. On notait l'heure du prélèvement et on retournait de temps à autre les tubes pour apprécier la coagulation. Le temps moyen de celle-ci était donné par le nombre de minutes écoulées entre le début de l'opération, d'une part, et la coagulation dans le tube solidifié le premier et le dernier.

Dans ces conditions, nous avons pu constater chez deux ou trois de nos malades en expérience :

Avant la crise une coagulation en 17 à 20 minutes.

Pendant la crise une coagulation en 6 à 7 minutes.

La crise terminée, une coagulation en 17 à 20 minutes, comme précédemment.

Nous nous contentons d'enregistrer ces résultats, sans en tirer d'autre conclusion qu'un rapprochement entre la crise dont nous nous occupons, et celle décrite par MM. Vidal, Abrami, etc., dans un cas d'asthme provoqué par l'inhalation de poussière de suint de mouton et dans un cas d'urticaire consécutif à l'ingestion de certaines viandes.

Nous n'avons pas pu rechercher les phénomènes relatifs à l'indice réfractométrique du sérum, étant démunis du réfractomètre nécessaire.

Mais nous avons pu constater :

E/. — *Un ralentissement peu accentué du pouls.*

Ce ralentissement est de l'ordre suivant : le pouls est passé, au moment de la crise, de 75-80 à 65-70. Toutefois, ce phénomène étant peu marqué, nous ne l'avons pas recherché systématiquement dans toutes nos observations.

F/. — *La constance remarquable de la température pendant toute la crise.*

Ce fait n'a pas besoin de longs développements, il constitue un des facteurs qui expliquent la constatation suivante :

G/. — *Le caractère silencieux de cette crise qui n'est*

perçue en rien par le malade.

Il nous reste à rechercher les faits relatifs à ce sujet, rapportés par d'autres observateurs. Nous avons pu trouver dans la littérature médicale, un certain nombre de faits publiés bien avant nos recherches et qui concordent avec nos propres résultats.

En ce qui concerne la chute de la pression artérielle, M. Monier Vinard (32) observe, en prenant systématiquement la pression vers 10 heures du matin, chez un certain nombre de paludéens, une tension extrêmement basse, 10 à 12 comme pression maxima. Ceci peut s'expliquer en tenant compte du fait, que l'heure à laquelle il prenait les pressions a dû souvent coïncider avec une crise hémoclasique. Ceci n'est pas une simple hypothèse, comme nous allons le voir un peu plus loin.

Monier Vinard et Caillé ont observé, comme nous, la montée de la pression, au moment du frisson. Mais, fait plus intéressant, ces auteurs ont observé dans des cas de paludisme à type tierce, des variations également à type tierce de la pression, et cela, en l'absence de toute modification thermique, ces variations disparaitraient généralement quand l'apyrexie s'est maintenue pendant 15 à 20 jours.

Ce fait nous amène à parler des conditions dans lesquelles apparait la crise hémoclasique. Il y a lieu de considérer : *a)* l'heure d'apparition par rapport à l'accès, *b)* son existence dans les cas frustes.

a). — L'heure d'apparition a été variable, nous l'avons dit au début de ce chapitre, mais s'est toujours maintenue entre 3 et 5 heures.

Ces variations, ainsi que l'avancement de l'heure du début de l'accès ont rendu plus difficiles nos recherches.

Nous choisissions, par exemple un malade faisant une double tierce, à *Plasmodium vivax* authentifiée par le microscope. Nous le laissions sans quinine jusqu'au lendemain (il s'agissait, bien entendu, de paludisme à *Vivax*, un cas de tierce bénigne de printemps, nous considérons comme criminel de ne

pas traiter *immédiatement* un cas de paludisme à *præcox* dès que le diagnostic clinique ou microscopique est posé). D'après les accès précédents, on pouvait compter sur l'accès à une heure de l'après-midi, et, en commençant les numérations vers 7 heures du matin, on avait une marge bien suffisante. Ce fut le cas pour quelques-uns. Mais, pour d'autres, nous eûmes la surprise, en commençant nos opérations de voir que nous étions en pleine crise (Leucocytes 3.000 P. M. 12 par exemple). Nous avons assisté, ensuite au relèvement des chiffres précités et le frisson commença à 11 heures du matin, par exemple, au lieu de 13 heures : l'accès avait avancé, ce qui expliquait nos constatations.

Mais, les faits les plus intéressants sont ceux qui concernent l'existence de la crise dans certains cas d'accès frustes.

Dans trois de nos observations, le malade présentait depuis 6 jours des accès tierces réguliers, et nous en attendions un pour le jour de la recherche. A notre grande surprise, le malade présenta d'abord la crise, mais, au bout du temps normal n'eut ni frisson, ni accès. On nota simplement une sensation de malaise général et une élévation thermique faible à 38° (temp. rect.) le malade avait fait un de ces accès frustes comme on en voit tant sur certaines courbes, même dans les cas où le patient averti prend sa température plusieurs fois dans la journée, ce qui élimine un accès passé inaperçu.

Nous sommes heureux que la constatation de M. Monier-Vinard appuie les nôtres sur ce point.

En résumé, les paludéens présentent, avant leur accès le même bouleversement sanguin que celui qui suit une injection intraveineuse quelconque, surtout d'albumine hétérogène. Cette crise est d'autant plus constante que l'injection est plus massive, et poussée plus brusquement. Elle est de plus immédiate, silencieuse, et suivie après un laps de temps variable, par les phénomènes cliniques : *frisson, élévation thermique,*

Quel est, dans le cas d'un accès palustre, le processus qui, jouant le rôle d'une injection intra-veineuse, provoque l'apparition de cette crise et de l'accès clinique qui en est le corollaire ?

Telle est la question que nous avons été amenés à nous poser. Nous ne prétendons pas l'avoir résolue, nous apportons seulement quelques hypothèses appuyées sur quelques faits et méritant presque de ce chef le nom de théorie. C'est ce faisceau d'hypothèses que nous avons groupé sous le titre d'apparition précoce des jeunes formes.

2° L'APPARITION PRÉCOCE DES JEUNES FORMES

La majeure partie des observateurs qui se sont occupés du paludisme admet à l'heure actuelle que l'hématozoaire de Laveran se développe pendant une grande partie de son cycle schizogonique, *à l'intérieur* de l'hématie.

On ne trouve guère de discordance à ce sujet. Seule, ces derniers temps, une Américaine, Mrs Mary Lawson (26), s'efforça par des travaux et des publications répétées de démontrer la situation extra-globulaire du parasite. Ses arguments sont basés en grande partie sur des microphotographies et des dessins de préparations colorées, toujours suspectes par suite de l'étalement qui altère forcément les rapports normaux. Nous considérerons l'hypertrophie du globule, dans les cas de tierce bénigne, l'adaptation du globule au croissant dans les cas de tierce maligne, comme des arguments suffisants pour admettre que, au moins à l'état adulte, l'hématozoaire vit à l'intérieur de l'hématie. Lors de l'éclatement de la rosace, il est mis dans la circulation, se fixe à la surface d'un globule, et plus ou moins vite suivant les espèces (le *præcox* mettrait beaucoup plus de temps que le *vivax*), pénètre à l'intérieur de l'hématie.

Il en résulte que, pendant la plus grande partie de son cycle schizogonique, le parasite n'est pas en con-

tact direct avec le plasma sanguin, ce contact ne se réalise que lors de l'éclatement de la rosace, quand les mérozoïtes sont mis en liberté, jusqu'à ce que, fixés sur un globule, ils aient pénétré à l'intérieur.

Mais alors, ne serait-ce pas l'éclatement simultané d'un nombre considérable de rosaces, qui, jetant dans la circulation, des jeunes schizontes d'une part, albumine éminemment hétérogène, des substances résiduelles d'autre part, dont une au moins est certaine puisque visible : le pigment, joue le rôle d'injection intra-veineuse massive et brutale ?

Si cela était, la rupture des rosaces devrait avoir lieu bien avant le début du frisson, trois à cinq heures avant, au moment où commence la crise hémoclasique qu'elle entraîne. Même, si cette rupture a lieu dans la profondeur des organes hématopoiétiques, échappant par là même à notre contrôle, nous devrons retrouver dans le sang circulant quelques-uns de ses produits, les jeunes mérozoïtes.

Or, si l'on consulte les auteurs qui se sont occupés de la question, on constate que tous placent le stade « des mérozoïtes » beaucoup plus tard au moment de l'acmé thermique, et même après.

Cette contradiction que nous croyons apparente ne nous a pas arrêtés, et nous avons entrepris de chercher nous mêmes la preuve de l'apparition précoce des jeunes formes. Pour cela, nous avons fait prendre d'heure en heure, du sang à des paludéens, avant, pendant, et après le frisson.

Sur chacune des lames ainsi prélevées, nous avons établi des formules parasitaires, par un procédé analogue à celui de la formule leucocytaire. Un certain nombre de types de parasites fut adopté, et on compta sur chaque lame, 100 à 200 parasites suivant le nombre de ceux-ci.

Dans les tableaux qui suivent, les types adoptés sont représentés par les signes suivants :

Jeune forme..... S
Forme amiboïde jeune... F 1
Forme amiboïde moyenne F 2
Forme amiboïde avancée. F 3
(Stade Hémogrégarinif.)
Rosace jeune..... D 1
(2 à 4 noyaux)
Rosace moyenne... D 2
(4 à 12 noyaux)
Rosace adulte..... D 3
(12 à 16 noyaux)
Jeune gamètocyte.. G 1
Gamètocyte femelle G 2
Gamètocyte mâle.. G 3

1er TABLEAU

Heure	S	F 1	F 2	F 3	D 1	D 2	D 3	G 1	G 2	G 3	%
6 h. 30	20	57	8	5	4	3	..	2	1	..	28.5
7 h. 30	20	39	21	5	4	4	1	2	4	4	45
8 h. 30	10	52	14	3	1	4	..	4	2	5	41.5
9 h. 30	4	37	22	25	..	1	1	4	2	2	21
10 h. 30	..	17	48	27	1	..	..	2	4	..	19
11 h. 30	3	17	48	16	1	..	4	3	4	4	19.3
12 h. 30	8	24	48	13.2	..	..	..	2	4	1.3	75
13 h. 30	19	17	48	11	..	..	..	3	1	2	116
14 h. 30	26	31	28	9	..	..	..	2	4	..	107
				FRISSON							
15 h. 30	33	16	46	2	..	..	..	..	1	2	61
16 h. 30	38.5	7.5	40.5	7.5	..	..	..	2.5	3.5	..	176
17 h. 30	32	10	47	4	1	..	..	2	2	1	51.5
18 h. 30	18	14	66	4	..	..	..	1	1	1	61

2e TABLEAU

Heure	S	F 1	F 2	F 3	D 1	D 2	D 3	G 1	G 2	G 3	%
7 h. 30	21	47	20	1	..	1	..	4	6	1	123
8 h. 30	3.5	41	46	1	1	0.5	..	1	3.5	..	137
9 h. 30	11	48	24	7	..	..	..	6	3	1	105
10 h. 30	12.4	41.6	36	2.4	..	..	..	4	2	1.6	242
11 h. 30	13	43	37.5	0.5	..	..	..	2	2.5	1.5	444
12 h. 30	23.3	36	33.3	2	0.3	..	..	2.3	2.3	0.3	508
				FRISSON							
13 h. 30	17.5	17	62.5	..	..	..	..	0.5	1.5	1	226.9

Comment interpréter ces deux tableaux ?

Les malades chez lesquels furent prises les lames de sang, présentaient des accès quotidiens, et l'on peut admettre que chez eux, le nombre des jeunes formes, suivait deux évolutions en sens inverse.

D'abord, les jeunes formes restant de l'accès de la veille, dont le nombre va sans cesse en diminuant, par suite de leur transformation en formes amiboïdes jeunes. Ce fait est particulièrement marqué sur le 1er tableau, où le chiffre initial de 20 à 6 h. 30, est devenu nul à 10 h. 30.

Cette diminution, le lendemain d'un accès, n'est d'ailleurs pas une hypothèse pure, le tableau suivant, relevé chez un malade atteint d'accès tierces, en montre la réalité.

3e TABLEAU

Heure	Jeunes Formes	Formes amib.	Rosaces	Gamètes
3 mai.. 9 h.	17	72	1	8
— 11 h.	15	79	1	5
— 13 h.	4	91	..	5

(le malade en question a eu un accès le 2 mai et un autre le 4 mai).

A côté de cette disparition progressive des jeunes formes restant de la veille, les tableaux 1 et 2 font ressortir d'une manière indubitable, l'apparition de jeunes formes de nouvelle formation avant le début du frisson. Il est bien évident que le taux maximum est atteint en plein accès, mais cela importe peu, le fait intéressant étant le moment où commence l'élévation de ce taux.

Nous nous croyons autorisés à parler de parasites de nouvelle formation, en raison du fait suivant. Dans chacun des tableaux 1 et 2, la dernière colonne, marquée °/₀ indique, pour chacune des numérations, le nombre de parasites trouvés, pendant que l'on comptait 100 leucocytes dans la même lame. On sait *(voir le*

paragraphe précédent relatif à la crise hémoclasique) que le nombre de ces leucocytes va en s'élevant jusqu'au moment du frisson. Par conséquent une augmentation du nombre des parasites par rapport à celui des leucocytes, indique une augmentation absolue beaucoup plus considérable.

Or, si l'on se reporte aux deux tableaux en question, on verra ce pourcentage augmenter parallèlement aux chiffres des jeunes formes, ce qui implique nécessairement l'arrivée dans le sang circulant de parasites nouveaux, ces parasites étant surtout des jeunes schizontes, il est donc fort probable qu'il s'agit de parasites de nouvelle formation.

Il semble résulter des faits que nous venons d'exposer, que l'accès palustre, est, comme certains accès d'asthme, ou crises d'urticaire, la traduction clinique d'une réaction humorale, provoquée 4 ou 5 heures auparavant par la libération massive dans le plasma circulant, des jeunes mérozoïtes, ou des substances résiduelles du schizonte mûr.

Cette hypothèse, semble justifiée par la règle empirique de donner la quinine aux paludéens, six heures avant l'accès présumé. Il ne saurait s'agir, comme on l'a parfois prétendu, du temps nécessaire à l'absorption du médicament, puisque les auteurs qui ont étudié l'élimination de la quinine, par la voie urinaire, s'accordent à admettre, que cette élimination, immédiate dans les cas de quinine intra-veineuse, commence une demi-heure environ, après l'ingestion (30 minutes à 1 heure, Soulié) (40), (25 minutes, Jeanselme et Dalimier) (22).

On conçoit au contraire, en adoptant notre hypothèse, comment la quinine, capable d'empêcher un accès quand elle est donnée dans le délai convenable, en empêchant les rosaces d'éclater, par exemple, ne peut plus rien, si elle est donnée trop tard, une heure avant le frisson par exemple. Dans ce dernier cas, la crise hémoclasique a eu lieu, et la crise clinique suivra son cours, malgré le traitement. Tout au plus celui-ci

pourra-t-il empêcher l'accès suivant. Et encore faut il être sceptique sur la réalité de son rôle. Nous avons rappelé ces cas où un accès attendu ne s'est pas produit, en l'absence de tout traitement. Dans une de ces circonstances on aurait pu attribuer ce résultat à une médication quelconque.

Les Périodes d'Apyrexie Intercalaire. - La Rechute

Le Plasmodium præcox, le rythme schizontes-croissants, la schizontolyse, la disparition des croissants, la parthénogénèse.

Comme nous l'avons dit au début de ce chapitre, c'est au *Plasmodium præcox* que nous allons nous adresser pour étudier la rechute. Nous verrons ensuite, en rapprochant des faits qui vont suivre les constatations faites dans les cas de rechute à *Plasmodium vivax*, qu'il est vraisemblable qu'un mécanisme analogue intervient dans l'évolution de celui-ci.

Nos recherches nous ont montré que l'intervalle apyrétique, qui va d'une série d'accès jusqu'à la série suivante constituant la rechute, est caractérisé par tout un ensemble de phénomènes biologiques de la plus haute importance.

Nous prenons la description de ces phénomènes, à quelques légères modifications près, dans le travail auquel a bien voulu nous associer M. ABRAMI (1). Pour ne pas modifier ces pages nous y conserverons les termes de *falciparum* et de *jeunes schizontes* remplacés dans le reste de notre thèse par *præcox* et *jeunes formes*.

*
* *

En étudiant au jour le jour l'évolution des formes parasitaires en circulation dans le sang, nous avons pu nous convaincre qu'elles correspondent à deux modes différents de la vie de l'hématozoaire : UNE VIE VÉGÉTATIVE représentée par la prolifération des

formes plasmodiales ou schizontes, accessibles à la quinine et UNE VIE ENKYSTÉE, représentée par ce qu'on est convenu d'appeler les corps en croissants et inaccessibles à la quinine. La première se manifeste pendant les phases fébriles de la maladie. La seconde apparait durant les stades apyrétiques intercalaires.

L'étude du sérum sanguin de paludéens non traités nous a permis d'établir que ces deux états du parasite sont conditionnés par la présence ou l'absence, dans le sang, de propriétés LYTIQUES extrêmement actives à l'égard des seules formes plasmodiales. Ce sont ces propriétés, qui, à un moment donné arrêtent le développement libre de l'Hématozoaire et déterminent son enkystement. Enfin, nous avons pu nous rendre compte que les rechutes de ce paludisme sont rendues possibles par le fléchissement progressif de l'immunité acquise et qu'elles sont dûes à la germination des kystes dont la maturation aboutit à la mise en liberté des nouveaux plasmodes.

L'introduction, dans l'étude du paludisme tropical, de la notion d'immunité, nous parait comporter des conséquences notables. Elle n'éclaire pas seulement l'évolution clinique d'une maladie dont le développement malgré les remarquables travaux des parasitologues présente encore bien des points obscurs ; elle permet surtout de saisir le déterminisme de l'évolution de l'hématozoaire dans l'organisme humain et précise la signification de ses états morphologiques successifs. En montrant que le corps en croissant est un véritable kyste résistant à la quinine que sa genèse est provoquée par l'état réfractaire du milieu organique et que son éclosion, rendue possible par la cessation de cet état, engendre la rechute, nous faisons jouer à cet élément un rôle primordial dans l'évolution du paludisme. Il devient la source où s'alimentent en permanence, et la maladie sociale, par l'intermédiaire du moustique, et la chronicité de la maladie individuelle.

La connaissance de ces faits qui rapprochent encore

plus étroitement le paludisme à falciparum d'autres maladies à protozoaires, comporte enfin au point de vue thérapeutique, certaines déductions, dont l'application à la pratique est de toute importance.

* * *

L'observation clinique du paludisme tropical, frappant des sujets vierges de toute atteinte antérieure montre à elle seule, sans le secours de constatations expérimentales, l'intervention d'un processus actif de défense de la part de l'organisme, contre l'envahissement parasitaire. D'une part, en effet, les accidents fébriles, qui constituent les attaques de la maladie, ont une tendance naturelle à la guérison spontanée, en dehors de toute intervention thérapeutique. C'est là un fait connu de date très ancienne et dont on trouve la relation explicite dans tous les traités, d'autre part, avec le temps et chez les malades rapatriés de bonne heure, les accidents fébriles s'espacent en général de plus en plus et présentent en se répétant, une moindre gravité. Tout se passe comme si l'organisme mettait en œuvre contre la pullulation de l'hématozoaire, des moyens de défense dont l'efficacité, d'abord passagère, prendrait avec le temps plus de puissance.

Il était indiqué de demander à l'examen hématologique la vérification de cette hypothèse imposée par l'observation clinique. A cet effet nous avons étudié au jour le jour l'évolution DES FORMES PARASITAIRES dans le sang d'un très grand nombre de sujets récemment infestés par le *Plasmodium falciparum* et non traités par la quinine. Cette étude nous a conduits à la constatation suivante : les attaques fébriles d'une part, les stades apyrétiques intercalaires d'autre part, ont leur formule parasitaire propre. PENDANT LES ATTAQUES FÉBRILES, ON TROUVE DANS LE SANG DES FORMES PLASMODIALES ; PENDANT LES STADES APYRÉTIQUES ON NE RENCONTRE QUE DES CROISSANTS ;

Durant les attaques fébriles de 1° invasion qui revê-

tent cliniquement le type de l'embarras gastrique fébrile ou même de la fièvre typhoïde avec température continue ou continue rémittente, on observe exclusivement le développement des formes plasmodiales. Dans les cas légers ou de moyenne intensité, ces formes sont uniquement représentées par des schizontes en nombre variable, mais généralement assez rares, dans les cas sévères et au maximum, dans les accès pernicieux à forme comateuse, le sang donne le plus souvent l'image d'une véritable SEPTICÉMIE PLASMODIALE. On y trouve alors fréquemment à côté d'un nombre colossal de schizontes, des corps intermédiaires et même des rosaces intra-globulaires ou libres, dans les cas mortels relevant d'accès pernicieux de 1° invasion, l'examen minutieux des viscères en particulier de la rate et de la moëlle osseuse, ne nous a pas révélé d'autres formes que celles qui avaient été constatées dans le sang. L'attaque palustre de 1° invasion est donc caractérisée par la prolifération plus ou moins active des formes plasmodiales de l'hématozoaire.

Au moment ou se dessine la défervescence, la formule se modifie brusquement D'une part, on voit le nombre des schizontes s'abaisser considérablement jusqu'à devenir nul, d'autre part, on assiste à l'apparition des CORPS EN CROISSANTS. Ceux-ci ne se forment jamais avant le 8e ou le 10e jour de l'attaque de 1° invasion. Lorsque l'apyrexie s'est établie et pendant toute sa durée, l'examen du sang quand il est positif, ne montre absolument que ces éléments. Dans les cas où l'infestation sanguine pendant la période fébrile, est intense, le nombre des croissants en circulation peut être très élevé jusqu'à atteindre plus de 20.000 par millimètre cube de sang. Dans les formes légères le nombre en est beaucoup plus réduit, toutefois, il est rare qu'un examen plusieurs fois répété ne parvienne pas à en déceler la présence. Dans des cas analogues nous avons avantageusement soumis le sang, additionné d'une solution isotonique de Na Cl à la centrifugation

et recherché les croissants dans les couches superficielles du culot hématique.

Lorsqu'on suit au jour le jour, l'évolution ultérieure de la formule parasitaire chez ces malades, on voit, au moment des rechutes fébriles, s'effectuer une transformation de cette formule, EN SENS INVERSE DE CELLE QUE NOUS VENONS DE PRÉCISER : le nombre des croissants fléchit très rapidement en même temps que reparaissent les formes plasmodiales disparues pendant la période apyrétique précédente. Ce balancement est absolument constant; il se retrouve désormais, pendant tout le cours du paludisme primaire ;

Il est donc manifeste qu'aux deux stades successifs de pyrexie et d'apyrexie, correspondent deux formes différentes de *Plasmodium falciparum :* aux attaques fébriles les formes plasmodiales ; aux phases intercalaires les corps en croissants.

L'apparition constante des croissants au moment de la fin des accidents fébriles et leur persistance pendant l'apyrexie nous ont amené à penser que la formation de ces corps était étroitement liée au processus qui détermine l'arrêt de l'attaque palustre. Les recherches que nous avons entreprises en ce sens montrent effectivement : 1° Que les corps en croissants sont les formes enkystées du plasmode tropical ; 2° que la raison de leur apparition est la création, dans les milieux organiques, des conditions de vie défavorables à la végétation des formes plasmodiales.

LE CROISSANT POSSÈDE EN EFFET TOUS LES CARACTÈRES DES KYSTES PARASITAIRES. Alors que les plasmodes sont nus, condition morphologique propice à l'assimilation, le croissant présente, au contraire, une MEMBRANE d'enveloppe nettement visible sur les préparations bien colorées et qui est une particularité essentielle des kystes.

En outre, ils se distinguent des formes plasmodiales par leur résistance CONSIDÉRABLE AUX AGENTS DE DESTRUCTION PHYSIQUES ET CHIMIQUES.

Lorsqu'on abandonne à la température du labora-

toire, un tube contenant du sang palustre oxalaté ou défibriné, où croissants et schizontes se trouvent mélangés, les schizontes meurent rapidement et leurs cadavres deviennent méconnaissables en moins de 24 heures ; au bout de 36 heures et même 48 heures, on retrouve encore des croissants parfaitement conservés. De même, les agents chimiques tels que la quinine, le salvarsan et le Galyl qui, à doses suffisantes, exercent sur les plasmodes une action destructrice rapide, restent sans action sur les corps en croissant. Le fait est d'observation ancienne ; les médecins qui ont exercé en pays impaludés connaissent tous ces « porteurs de gamètes » qui, malgré les cures quiniques les plus prolongées, hébergent pendant des mois, des années même, des croissants dont ils ne parviennent pas à se libérer.

Enfin, il est un fait qui achève de caractériser ces éléments comme de véritables kystes : c'est la parfaite TOLÉRANCE DE L'ORGANISME A LEUR ÉGARD. Cette tolérance est surtout démontrée par l'existence de SEPTICÉMIES A CROISSANTS pouvant atteindre à un degré considérable et se prolonger pendant des semaines sans que la santé du porteur en paraisse altérée. Nous avons pu suivre ainsi 7 malades qui, après leur accès de 1re invasion, présentaient un nombre tel de croissants en circulation, qu'on en comptait aisément au moins un par champ microscopique. Afin de mesurer de façon précise le degré de ces septicémies, nous avons effectué la NUMÉRATION DES CROISSANTS A L'AIDE DE L'HÉMATIMÈTRE. Cette opération permet de chiffrer le nombre de ces éléments aussi facilement et aussi rigoureusement que s'il s'agissait de leucocytes. Or, chez quatre de nos malades ce nombre oscillait autour de 3,000 par millimètre cube de sang. Chez le cinquième et le sixième, il dépassait 10,000 ; chez le septième, il atteignait 22,000. Malgré la présence continuelle dans leur sang de quantités aussi élevées de parasites représentant chez les uns 16,000,000,000, chez les autres

60 et même 120,000,000,000 pour la masse sanguine totale, les porteurs étaient apyrétiques ; et, sans l'hypertrophie splénique notable chez tous, rien n'aurait permis de les supposer en un tel état d'infestation.

Présence d'une membrane d'enveloppe ; résistance considérable aux agents de destruction physiques et chimiques ; tolérance de l'organisme à leur égard ; constituent à notre avis un ensemble de caractères qui impose l'assimilation des corps en croissant à de véritables kystes du plasmode tropical.

*
* *

Dès lors, la raison de leur formation devient évidente.

C'est une loi générale de la biologie que l'enkystement est déterminé par la création, dans le milieu ambiant, de conditions défavorables à la pululation des formes végétatives. Le bacille tétanique, le vibrion septique sporulent dans la terre ou quand vieillissent leurs bouillons de culture. L'amibe dysentérique, menacée par de faibles doses d'émétine prend la forme kystique. Il n'en va pas autrement pour le *Plasmodium falciparum*. Sans doute, le corps en croissant est appelé à jouer dans l'organisme du moustique le rôle de gamète ; mais son apparition dans l'organisme de l'homme ne saurait être déterminée par cette fonction sexuelle exogène. ELLE EST DÉTERMINÉE PAR LES CONDITIONS DÉFAVORABLES DU MILIEU. Tant que ce milieu est propice, le plasmode assimile et se multiplie, et LE CYCLE DE LA SCHIZOGONIE SERAIT SANS DOUTE INDÉFINI S'IL N'INTERVENAIT PAS D'OBSTACLES A L'ASSIMILATION DU PARASITE. Il en est ainsi dans certains accès pernicieux où, après 6,8 et même 10 jours d'évolution, on ne trouve encore dans le sang et dans les viscères que les formes de division plasmodiale de l'hématozoaire. Mais, dans la majorité des cas, les réactions de l'organisme arrivent à constituer un état réfractaire ; la vie végétative n'étant plus possible s'arrête ; le plasmode s'enkyste et le croissant apparaît. Ainsi s'explique, et la disparition progres-

sive des schizontes dans les jours qui précèdent la formation des croissants, et l'apparition de ces derniers à la fin des accès fébriles ; ainsi s'explique également l'influence favorable qu'exercent sur le développement des croissants les doses faibles de quinine. Insuffisantes à détruire les plasmodes, elles suffisent à entraver leur nutrition et provoquent leur enkystement. On comprend enfin aisément les différences notées chez les paludéens dans les quantités de croissants : elles varient suivant l'intensité de l'infestation et suivant le degré des causes empêchantes.

Ce n'est pas sans raison que prend fin une attaque de paludisme, la défervescence marque le signal d'un nouvel état imposé à la vie de l'hématozoaire. Clinique et hématologie se rencontrent pour mettre en lumière l'intervention d'un processus défensif contre la pullulation d'un parasite.

* * *

Ce processus, nous avons cherché à le mettre directement en évidence en étudiant les PROPRIÉTÉS DU SÉRUM DU SANG DES PALUDÉENS. La transformation des plasmodes en kystes milite, en effet, en faveur de quelque action humorale susceptible d'influencer directement la nutrition du parasite ; pendant les accès fébriles, le sang doit être un milieu favorable à la pullulation des schizontes. L'enkystement doit être en rapport au contraire avec l'apparition de propriétés nocives pour ces formes végétatives.

L'épreuve est aisée. En voici le manuel opératoire. Les plasmodes destinés à subir l'action du sérum sont prélevés sur des sujets atteints d'accès pernicieux à forme septicémique, 2 à 3 centimètres cubes de sang, recueillis par ponction d'une veine du pli du coude sont reçus dans 40 centimètres cubes d'eau salée à 9 °/₀, stérilisée, destinée à empêcher la coagulation du sang. Le mélange est aussitôt réparti dans des tubes à centrifuger stériles et soumis à la centrifugation. Le culot hématique est lavé une fois, puis décanté.

On prélève, d'autre part, le sérum du sang fraîchement recueilli de paludéens, dont les uns sont apyrétiques et porteurs de croissants, et dont les autres sont parasités par des schizontes de *Plasmodium falciparum*. Des sérums normaux sont également utilisés. Aucun des sujets ne doit naturellement être soumis à l'absorption de quinine depuis quatre jours au moins. Dans des tubes à hémolyse, globules parasités et sérum sont mélangés à parties égales ; puis, après agitation, portés à l'étuve à 38°. Il est bon d'agiter de nouveau les mélanges de quart d'heure en quart d'heure. L'examen en est pratiqué au bout de trois heures, puis au bout de cinq heures. De chacun des mélanges, une gouttelette est étalée sur lame, fixée et colorée. Nous avons employé comme fixateur l'alcool absolu et comme colorant le liquide de Giemsa dilué à 1/10 et laissé 15 minutes au contact des préparations. Les résultats de l'expérience sont d'une remarquable précision. Tandis que le sérum des sujets sains, de même que celui des paludéens en accès porteurs de schizontes, n'exerce aucune action sur les plasmodes mis à leur contact, LE SÉRUM DES PALUDÉENS GUÉRIS DE LEURS ACCÈS ET PORTEURS DE CROISSANTS, POSSÈDE, AU CONTRAIRE, UN POUVOIR SCHIZONTOLYTIQUE extrêmement énergique.

Dans les préparations du 1er groupe, les schizontes, même après 5 heures de contact avec les sérums, conservent leur morphologie et leurs aptitudes tinctoriales électives. Dans les préparations du 2me groupe, la schizontolyse est manifeste. Déjà, au bout de trois heures, les parasites apparaissent diminués de nombre, réduits de taille ; leur nucléole punctiforme est seul colorable ; les vestiges parasitaires semblent expulsés hors des hématies sur les contours desquelles ils se profilent. Après 5 heures, la schizontolyse est poussée plus loin encore ; les parasites sont presque tous liquéfiés à tel point qu'il devient difficile d'en retrouver les restes. Les rares globules rouges qui en contiennent encore montrent seulement à leur périphérie un petit point violacé, entouré d'une mince auréole blanchâtre.

La netteté de la réaction ne laisse place à aucun doute relativement à l'interprétation qu'elle comporte. Alors que dans le cours des attaques fébriles le sang n'exerce aucune action destructrice sur les plasmodes, il possède au contraire dans leur intervalle un pouvoir lytique des plus intenses à l'égard de ces formes végétatives.

En suivant jour par jour l'évolution de cette action schizontolytique nous avons pu nous convaincre, QU'ELLE APPARAIT AVANT LA DÉFERVESCENCE POUR ATTEINDRE SON MAXIMUM QUELQUES JOURS APRÈS.

L'existence de ce pouvoir schizontolytique du sérum, comporte une série de conséquences d'ordre général sur lesquels nous nous proposons de revenir prochainement en détail. Elle permet en particulier, d'aborder sur des bases nouvelles, le problème de l'unicité ou de la pluralité des agents du paludisme. Au point de vue qui nous occupe actuellement, elle permet de saisir sur le fait la raison de l'arrêt spontané de l'attaque palustre. Elle explique la transformation subie à ce moment par l'hématozoaire, qui, de plasmode, devient kyste.

Elle permet en outre, comme nous allons le montrer, de pénétrer le mécanisme encore si obscur, des rechutes du paludisme.

*
* *

Deux hypothèses peuvent être envisagées quand il s'agit d'expliquer un retour de la fièvre. Ou bien elle provient d'une inoculation nouvelle par un anophèle infesté, récidive, ou bien elle est dûe à la reviviscence de formes parasitaires, qui, dans les organes comme la rate ou la moëlle osseuse, se mettraient de nouveau à pulluler, après une phase de vie latente plus ou moins longue : rechute.

L'hypothèse d'une réinfestation par un moustique n'est pas, à priori, impossible dans une région où l'anophèle abonde.

Mais elle ne résiste pas à l'épreuve des faits. Sans

invoquer les cas très fréquents où les paludéens, évacués sur la France aussitôt après la fin de leurs accès ont fait une rechute 20, 30 jours après leur arrivée dans la métropole, les arguments tirés de l'observation clinique, de la thérapeutique et de la biologie contredisent cette hypothèse. C'est ainsi, tout d'abord, que la fréquence des rechutes chez un paludéen est manifestement commandée, en grande partie, par l'état de résistance plus ou moins considérable de l'organisme : chez les sujets vigoureux, soumis au repos et à une alimentation abondante, les rechutes sont moins fréquentes que chez les individus débiles, déprimés par le surmenage physique et un régime alimentaire insuffisant.

En second lieu, nous avons soumis plus de 50 sujets, aussitôt après la défervescence à une quininisation intense et quotidienne. Ils recevaient chaque jour de 1 gr. 50 à 2 grammes de quinine. S'il est permis de douter de la valeur préventive de faibles doses de quinine contre l'infestation par le *Plasmodium falciparum*, il n'en est plus de même quand il s'agit de doses aussi fortes. Il paraît difficile, dans ces conditions, d'admettre la possibilité d'une réinoculation. Or, chez aucun des sujets ainsi traités préventivement, l'administration de la quinine n'a évité la rechute. Enfin, l'existence, pendant la phase apyrétique qui suit les accès, du pouvoir schizontolytique du sang, contredit également l'hypothèse d'une réinoculation du sang. L'immunité spéciale qui met fin à l'accès palustre, rend vraiment impossible tant qu'elle se prolonge la réinfection exogène. Si celle-ci se produit, ce ne peut être que pendant les périodes fébriles. C'EST DONC DANS L'ORGANISME DU PALUDÉEN LUI-MÊME QU'IL FAUT CHERCHER L'ORIGINE DE LA RECHUTE. Chez les sujets non quininisés que nous avons pris comme sujets d'étude, la rechute suppose nécessairement la CESSATION PRÉALABLE DE L'ÉTAT RÉFRACTAIRE ; pour que la rechute se produise, il faut que le milieu intérieur, jusqu'alors impropre à la pullulation des

plasmodes perde cette propriété. Il doit être possible de constater le fait grâce à la réaction schizontolytique. Positives dans les phases apyrétiques intercalaires, elle doit devenir négative avant la rechute et rester négative pendant l'évolution de celle-ci.

C'est ce que vérifie l'expérience. Chez les porteurs de croissants, le fléchissement de la réaction schizontolytique en pleine apyrexie nous a permis de prédire l'imminence de la rechute ; celle-ci s'est produite dans les cinq jours qui ont suivi cette constatation. Quand survient la crise fébrile, le sang, nous l'avons dit précédemment a perdu toute action lytique.

Rendue possible par la cessation de l'immunité sanguine préalable, la rechute ne peut être due qu'à la prolifération de nouvelles générations de plasmodes issues de formes parasitaires qui, durant la phase réfractaire sont restés à l'état de vie latente dans quelque région de l'organisme.

Ces formes, quelles sont elles ?

Il est difficile d'incriminer les SCHIZONTES. Il faut remarquer en premier lieu que la persistence de plasmodes ne manifestant pendant des semaines et parfois même des mois, ni phénomènes d'assimilation, ni division, serait un fait en désaccord avec les données générales de la biologie des protozoaires. En outre cette hypothèse semble contredite par les résultats que fournit l'examen du sang pendant les périodes apyrétiques. Comme nous l'avons dit précédemment cet examen, tant que dure la période intercalaire, ne décèle QUE DES CORPS EN CROISSANTS. Il serait au moins singulier, si ces formes ne représentent pas le seul état sous lequel persiste à ce moment l'hématozoaire dans l'organisme que l'hématologie ne parvint pas à surprendre au moins par exception, quelques plasmodes entrainés dans la circulation générale. Le fait est surtout frappant chez les sujets qui, pendant des semaines, sont porteurs de plusieurs milliers de corps en croissants par millimètre cube de sang et chez lesquels la

recherche minutieuse et répétée de schizontes reste constamment infructueuse. D'ailleurs l'apparition de plasmodes dans le sang au cours de l'apyrexie intercalaire correspond comme nous allons voir à l'apparition de la rechute. Enfin l'inefficacité de la quinine administrée à titre préventif de la rechute pendant la période apyrétique est encore un argument qui s'oppose à l'hypothèse de la persistance des schizontes à l'état de vie latente dans l'intervalle des crises fébriles. Cette inefficacité a été signalée à maintes reprises ; malgré que les sujets fussent soumis pendant leur apyrexie à l'administration de la quinine, la cure préventive, pratiquée sous toutes les formes, n'a nullement évité la rechute. Cette inefficacité a depuis lors été affirmée par de nombreux observateurs et tout récemment par M. Damon et Me Hirschfeld (14), qui ont suivi plus de 9.000 cas de paludisme à *falciparum*, à l'hôpital de Sédès. On pourrait objecter, il est vrai, que la quinine, active contre des plasmodes en circulation dans le sang, ne l'est plus contre ceux qui vivent cantonnés dans les organes hématopoïétiques. Il est possible en effet que la quinine soit moins efficace sur ces derniers ; son action n'en reste pas moins considérable : les attaques guérissent aussi bien sous l'influence des doses fortes du médicament, qu'il y ait eu ou qu'il n'y ait pas eu de schizontes dans la circulation périphérique. L'impossibilité d'éviter les rechutes par une quininisation préventive intensive reste par conséquent une objection importante contre l'hypothèse d'une survivance de formes plasmodiales dans quelque viscère, pendant les phases d'apyrexie de la maladie.

Nous avons donc été tout naturellement conduits à voir dans la forme kystique de l'hématozoaire, DANS LE CORPS EN CROISSANT, L'ORIGINE DE LA RECHUTE PALUSTRE. Il était rationnel de penser que les corps en croissants, qui possèdent les caractères et la signification de véritables kystes, sont susceptibles de germer, dès que le milieu intérieur redevient favorable à leur éclosion et

donnent naissance à de nouvelles générations de parasites.

Il était à priori difficile de saisir sur le fait la preuve directe de cette hypothèse, à savoir la genèse de mérozoïtes aux dépens des corps en croissants. L'étude biologique de l'hématozoaire du paludisme tropical montre, en effet, que c'est presque exclusivement dans les organes hématopoïétiques et spécialement dans la rate et la mëlle osseuse que s'effectuent les phénomènes de maturation et de karyokinèse ; c'est donc également dans ces organes que doit s'effectuer, si elle existe, la germination des corps en croissants. Devant le danger réel que présente la ponction splénique chez les paludéens, dont la rate friable est sujette aux infarctus et aux ruptures spontanées, nous ne pouvions songer à utiliser ce moyen, propre cependant à montrer la réalité d'une sporulation parthénogénétique des kystes.

A défaut de cette preuve, nous avons pensé que l'étude minutieuse de l'évolution des formes parasitaires dans le sang pouvait, à elle seule, fournir la confirmation de l'hypothèse. En prenant comme sujets d'observations les paludéens dont le sang renferme un grand nombre de croissants et en notant au jour le jour les modifications qualitatives et quantitatives subies par ces éléments, on peut espérer découvrir, en effet, le reflet des transformations qu'ils subissent dans les organes hématopoïétiques. Dans l'hypothèse d'une transformation des corps en croissants en mérozoïtes au sein de la rate et de la moëlle osseuse, les modifications subies par ces éléments dans le sang doivent être de trois ordres. Tout d'abord on doit constater une diminution progressive du nombre des croissants circulant, en rapport avec leur émigration vers les capillaires viscéraux où vont s'accomplir les phénomènes de partition ; en second lieu on doit, immédiatement après l'apparition de l'attaque fébrile, voir apparaitre dans le sang des formes plasmodiales jeunes, jusqu'alors absentes ; enfin on peut espérer

trouver parmi les croissants en circulation des modifications de structure liés aux processus de maturation et même de division.

Nous avons poursuivi cette triple enquête chez un grand nombre de paludéens porteurs de croissants, en suivant quotidiennement des variations de ces éléments. Les résultats nous paraissent décisifs ; ils concordent à établir la réalité de la genèse des mérozoïtes aux dépens des corps en croissants.

En premier lieu, la numération quotidienne, et parfois même bi-quotidienne des croissants chez les porteurs apyrétiques montre que l'apyrexie, intercalaire aux attaques fébriles, peut-être décomposée à ce point de vue en deux phases successives. Pendant la première, plus ou moins longue suivant les sujets et, chez le même sujet, suivant les périodes de la maladie, le nombre des croissants en circulation est fixe ; cette fixité est aussi grande, dans la plupart des cas, que celle des éléments normaux du sang, érythrocytes et leucocytes. Pendant une 2e phase, qui précède la rechute de quelques jours, le nombre des croissants diminue très rapidement ; très souvent, lorsque survient l'attaque fébrile, on ne retrouve plus un seul de ces éléments, ni par l'examen du sang frais à l'hématimètre, ni par l'examen des lames colorées. Voici à titre documentaire le résultat des numérations successives des corps en croissants effectuées chez un porteur de notre service. Ce sujet était entré à l'hôpital, atteint d'un accès pernicieux à forme comateuse, dont il guérit en trois jours. Lors de son entrée, l'examen du sang révélait l'existence d'une septicémie plasmodiale intense ; on notait en même temps un grand nombre de corps intermédiaires. Deux jours après, schizontes et rosaces avaient disparu, et l'on ne trouvait déjà à ce moment, dans le sang, que de nombreux corps en croissants de nouvelle formation ; leur chiffre augmentait très rapidement : deux jours après la disparition de l'attaque fébrile, il était de 22.000 au millimètre cube. Après

onze jours d'apyrexie, la température s'élevait de nouveau, en même temps que se montrait les symptômes cliniques annonciateurs de la rechute. Celle-ci fut jugulée par l'administration de doses massives de quinine en injections. Le tracé thermique de la période d'apyrexie est fait de la succession de deux stades : l'un, immédiatement consécutif à l'accès pernicieux, comprend une période de 6 jours durant lesquels la température, aussi bien vespérale que matutinale, se maintint constamment au-dessous de 37° ; l'autre, d'une durée de cinq jours, au cours de laquelle la température s'éleva progressivement de 1 10e de degré par jour jusqu'à atteindre 37°4 le matin de la rechute. Or, voici ce que montra, dans ce cas, la numération des croissants circulants, effectuée en même temps que celle des globules rouges et blancs :

PREMIÈRE PÉRIODE

2e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	22.000
— —	Globules rouges.....	3.000.000
— —	— blancs.....	11.000
3e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	19.840
— —	Globules rouges.....	2.970.000
— —	— blancs.....	8.060
4e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	20.460
— —	Globules rouges.....	3.472.000
— —	— blancs.....	12.400
5e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	21.080
— —	Globules rouges.....	3.441.000
— —	— blancs.....	5.580
6e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	19.920
— —	Globules rouges.....	3.813.000
— —	— blancs.....	6.820
7e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	14.880
— —	Globules rouges.....	3.999.000
— —	— blancs.....	8.060

DEUXIÈME PÉRIODE

8e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	6.200
— —	Globules rouges.....	3.937.000
— —	— blancs.....	11.780
9e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	7.440
— —	Globules rouges.....	3.844.000
— —	— blancs.....	7.440
10e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	3.720
— —	Globules rouges.....	3.720.000
— —	— blancs.....	14.000
11e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	2.480
— —	Globules rouges.....	3.255 000
— —	— blancs.....	11.060
12e Jour d'apyrexie :	CROISSANTS.....	1.240
— —	Globules rouges.....	3.286.000
— —	— blancs.....	5.580
13e Jour (rechute) :	CROISSANTS.....	1
— —	Globules rouges.....	3.162.000
— —	— blancs.....	5.580

Comme on le voit par le tableau précédent, le chiffre des croissants circulants, qui oscillait autour de 20.000 pendant les sept premiers jours de l'apyrexie, s'abaissa brusquement à 6.000, puis à 3.000, à 2.000, pendant la période préparatoire de la rechute ; et lorsque celle-ci survient, au 12e jour, on ne trouve plus qu'un croissant par millimètre cube.

Cette évolution est constante ; L'APPARITION DE LA RECHUTE EST TOUJOURS PRÉCÉDÉE D'UNE RÉDUCTION TRÈS MARQUÉE DU NOMBRE DES CORPS EN CROISSANTS DANS LE SANG, dans plus de la moitié des cas, ces éléments ne se retrouvent plus dès le début de l'attaque fébrile.

Ils sont remplacés — et c'est là le second caractère de la formule parasitaire de la rechute — par DES ÉLÉMENTS PLASMODIAUX DE NOUVELLE FORMATION. Ceux-ci envahissent le sang, d'habitude plusieurs heures jusqu'à 48 heures avant l'éclosion de la fièvre. De sorte

qu'à la constatation, chez un paludéen apyrétique et porteur de croissants, de quelques rares schizontes permet de prédire l'imminence de la rechute ; CETTE PRÉDICTION NE NOUS A JAMAIS TROMPÉE. L'alternance que l'on remarque de la sorte entre les corps en croissants qui disparaissent du sang et les plasmodes jeunes qui y font leur apparition, semble significative ; tout se passe comme si ces derniers se formaient réellement, dans la profondeur de quelque organe, aux dépens des premiers.

Nous avons été assez heureux pour surprendre, dans le sang circulant même, certains stades de cette TRANSFORMATION PARTHÉNOGÉNÉTIQUE DES CORPS EN CROISSANTS en mérozoïtes, acquérant ainsi la preuve directe de la légitimité de l'hypothèse que nous défendons. C'est comme on pouvait s'y attendre, chez les sujets porteurs d'un grand nombre de croissants que ces constatations ont été faites le plus fréquemment et le plus facilement.

Les modifications structurales en question s'observent uniquement sur les « macrogamètes ». Ces éléments, qui représentaient chez nos malades la grande majorité des corps en croissants de 80 à 90 °/₀ de macrogamètes, pour 10 à 20 °/₀ de microgamètocytes, se montrent, pendant la première phase de l'apyrexie, avec les caractères des kystes quiescents. Sous la membrane épaisse, le protoplasme est à peine visible coloré en bleu très pâle par tous les procédés dérivés de la méthode de ROMANOSWKY ; le pigment forme un bloc central, compact ; le nucléole caché par lui, est à peu près invisible. Aux approches de la rechute, en même temps que diminue rapidement le nombre total des croissants circulants, certains de ceux-ci qui persistent offrent des modifications morphologiques très importantes. Le protoplasme devient plus visible et prend une coloration nettement violacée ; le nucléole se sépare du bloc pigmentaire et se porte vers une des extrémités du corps en croissant. Ce sont là des stades préparatoires, correspondant vraisemblablement à la

maturation de l'élément. Les stades DE SEGMENTATION NUCLÉAIRE ont été observés par nous chez une vingtaine de sujets ; l'un d'eux, quelques jours avant la rechute, en présentait plus de dix sur une seule préparation de sang. Dans un corps en croissant réduit de taille et généralement ovalaire, à membrane encore nettement perceptible, à protoplasma violet, le pigment est rassemblé en bloc et occupe l'extrémité du grand axe ; à l'autre extrémité se trouve le NOYAU EN DIVISION. La segmentation le partagea en deux, quatre et le plus souvent SEPT MASSES CHROMATIENNES, la disposition radiée reproduit exactement une rosace.

Ce chiffre de sept est très important à noter ; les rosaces provenant de la segmentation normale des plasmodes sont formées en effet d'un nombre double de mérozoïtes : 14. La formation de rosaces, partégénogénèse dans un corps en croissant, devait, à priori, en vertu de la loi générale de la réduction chromatique, aboutir à la constitution de sept mérozoïtes ; et c'est précisément ce nombre que nous avons observé.

Nous avons assisté à l'évolution, dans le sang, des deux stades, initial et terminal, de la parthénogénèse : L'un, la maturation de l'élément, l'autre, la segmentation du nucléole en rosaces. Nous n'avons pu constater nettement le stade intermédiaire, qui détermine la réduction chromatique, à savoir l'expulsation d'un globule polaire. Cependant nous avons observés assez souvent de petits corps, plus petits qu'un globule rouge présentant une membrane d'enveloppe très nette, un bloc de pigment à l'un des pôles, et à l'autre une masse chromatinienne très diffuse. Il se peut que ces éléments représentent la partie du corps en croissant qui ne participe pas à la segmentation, et se sépare de la portion active, par bipartition. Quoiqu'il en soit, la présence indiscutable et plus d'une fois constatée de rosaces à sept mérozoïtes au sein d'un corps en croissant constitue une preuve manifeste de la formation de plasmodes aux dépens de cet élément ; par parthénogénèse.

Il n'y a, pour nous, aucun doute que tel est bien le processus habituel qui engendre la rechute ; et, pour résumer à la fois le caractère kystique du corps en croissant générateur et le processus parthénogénétique de sa segmentation nous pensons que l'on pourrait donner au phénomène le nom de kystogonie parthénogénétique.

*
* *

Les recherches que nous venons d'exposer en détail conduisent, en résumé, à une conception pathogénique du paludisme tropical, qui est la suivante : lorsqu'un sujet vierge de toute atteinte palustre antérieure, est infesté par le *Plasmodium falciparum*, celui-ci se développe tout d'abord dans les organes hématopoïétiques, et accessoirement dans le sang, suivant le cycle de la schizogonie régulière. Les plasmodes engendrent des plasmodes, par processus de la segmentation en rosace. La pullulation de l'hématozoaire, sous cette forme, a, pour corollaire clinique, l'attaque fébrile de première invasion.

L'organisme ne demeure cependant pas inerte; devant cette infestation sans cesse multipliée, il élabore des anticorps, sous forme de lysines extrêmement actives. Lorsque celles-ci ont atteint dans les humeurs une concentration suffisante, la multiplication des plasmodes devient impossible ; la plupart d'entre eux se désagrègent et disparaissent. Les plus résistants s'enkystent ; l'hématozoaire prend la forme de corps en croissant. A cet enkystement, résultant de la mise en œuvre par l'organisme de propriétés schizontolytiques, correspond en clinique, la guérison de l'attaque fébrile.

Tant que dure l'immunité temporaire, le corps en croissant reste quiescent : c'est la période de l'apyrexie intercalaire. Mais au bout d'un temps variable avec la résistance du sujet, son genre de vie, avec l'intervention de facteurs étiologiques et climatiques multiples, l'état réfractaire prend fin, le corps en croissant, re-

trouvant un milieu favorable, germe, et cette kystogonie parthénogénétique aboutit à la création de générations nouvelles de plasmodes. Le cycle végétatif, schizogonique de l'hématozoaire, peut dès lors se reproduire à nouveau, il aboutit cliniquement à la rechute.

L'intervention d'une nouvelle période d'immunité relative produit de nouveau l'apyrexie, et les phénomènes se déroulent, désormais, suivant un rythme uniforme, fait de l'alternance de la vie kystique et de la vie manifestée de l'hématozoaire.

Le paludisme tropical offre ainsi l'image d'une maladie à immunité alternante, comme la fièvre récurrente spirillaire, et très probablement aussi la dysentérie ambienne. Sa ressemblance avec cette dernière maladie est en effet très profonde ; dans l'un et l'autre cas, une succession de rechutes et d'améliorations est conditionnée par le genre de vie, plasmodial ou kystique, du protozoaire pathogène ; dans l'un et l'autre cas, une médication spécifique, efficace contre les formes végétatives, reste sans action contre les formes enkystées.

Une expérience déjà séculaire permet de fixer avec quelques précisions les conditions de l'immunité, dans le paludisme tropical. Pendant les premiers stades de l'infestation (paludisme primaire), les seuls que nous ayons pu suivre chez nos malades, cette immunité est très précaire. De multiples facteurs l'affaiblissent ou la renforcent, rendant les rechutes plus fréquentes ou plus espacées. La fatigue et le surmenage physique, la dépression morale, la chaleur excessive, l'alimentation insuffisante, les maladies ou les traumatismes intercurrents, toutes les causes d'affaiblissement organique s'opposent à l'établissement d'une immunité stable : on voit, dans de telles conditions, les rechutes succéder aux rechutes et leur gravité s'accroître rapidement. A l'inverse, le repos, le séjour dans un climat tempéré, la suralimentation, le régime tonique, en augmentant la résistance de l'organisme, consolident l'immunité. Ainsi agit le rapatriement précoce des paludéens. Sous son

influence, on assiste très rapidement, dans la majorité des cas, à une transformation radicale de la maladie.

La connaissance des faits qui précèdent est d'une importance capitale pour le traitement du paludisme tropical. Nous espérons montrer qu'elle rend compte de l'insuccès des méthodes classiques du traitement quinique et qu'elle permet de préciser les règles d'une thérapeutique rationnelle.

*
* *

Les Rechutes dans le Paludisme à Plasmodium Vivax

Telle est la conception que nous nous sommes faites des rechutes à brève échéance dans le paludisme à *Plasmodium præcox*.

Chez les malades atteints par le *Plasmodium vivax*, nous n'avons pas fait d'expériences semblables. Tout au plus, les examens répétés faits chez nos malades nous ont-ils permis de voir que les gamètes sont les dernières formes rencontrées dans le sang circulant après la défervescence, qu'elle soit spontanée ou dûe à la quinine. Elles disparaissent rapidement pour reparaître, dans certains cas, la veille ou le premier jour de la rechute. Il est donc vraisemblable que le mécanisme de la rechute dûe au *vivax* est le même que pour le *Præcox*. De nombreux auteurs, Schaudinn en particulier, ont observé la parthénogénèse des macrogamètes de *vivax*, et n'hésitent pas à expliquer par elle au moins les rechutes à longue échéance. Notons en passant que dans la note où Schaudinn publie son intéressante observation, il s'agit d'une rechute survenant au bout de 26 jours (du 1er au 26 Mai), laps de temps qui entre absolument dans le cadre de ce que nous appelons la rechute à brève échéance.

Nous avons été assez heureux pour observer dans un cas, une macrogamète en division, avec sa partie résiduelle, exactement semblable au dessin donné par Schaudinn (37). Toutefois, il est juste de reconnaître

que cette forme a été vue dans une lame où fourmillaient les rosaces, et prise chez un malade en plein accès. Cette coïncidence réduit de beaucoup la valeur de notre constatation, elle tombe en effet sous le coup d'une des critiques de ceux qui nient l'existence de la parthénogénèse, ou tout au moins ne lui reconnaissent aucun rôle actif dans la genèse de la rechute.

*
* *

La Théorie adverse, ses principaux arguments, leurs lacunes

Nous allons nous efforcer, dans les pages qui vont suivre, d'exposer et d'estimer les arguments en faveur de la théorie qui dénie à la parthénogénèse un rôle dans la genèse de la rechute, pour l'attribuer à une prolongation atténuée de la vie schizogonique.

Ces principaux arguments sont :

A/. *Toute la théorie de la parthénogénèse repose sur l'observation unique de* Schaudinn, *qui n'a pas encore reçu de confirmation.* Bignami (6).

B/. *Le cycle vital des gamètes n'a pas une durée indéfinie, comme on le croyait, sa durée est au maximum de 10 à 15 jours* (Thomson).

C/. *La disparition des parasites asexués pendant la phase apyrétique n'est qu'apparente.*

D/. *Les prétendues observations de parthénogénèse n'ont pas été faites au début de la rechute, mais pendant le cours de celle-ci.*

E/. *Les constatations de parthénogénèse sont rares alors que les rechutes sont nombreuses.*

F/. *La parthénogénèse n'explique pas les rechutes en double tierce ou en double et triple quarte identique au rythme de la période fébrile précédente.*

Examinons chacune de ces objections.

A/. *La constatation de* Schaudinn *n'a pas encore reçu de confirmation.*

L'observation de Schaudinn *a été cependant confirmée par plusieurs observateurs :*

Canalis (11), en 1889 décrivit des corps sphériques dérivés des croissants par sporulation. Atoselli et Angelini confirmèrent en 1890 les observations de Canalis.

Lewkovicz (28), en 1897, a vu également des croissants en sporulation.

Grassi en 1901, exprime l'opinion que les hématozoaires du paludisme suivent un cycle parthénogénétique.

Maurer (31), en 1903 observe une sporulation des gamètes de *prœcox*, il conclut à la parthénogénèse.

Ziemann (49), pense avoir observé la parthénogénèse dans un cas de quarte.

Neeb (33), a observé des cas de parthénogénèse dans des cas de tierce maligne.

Blum et Mez (8), ont observé des cas de parthénogénèse chez cinq malades atteints de tierce.

Enfin, Pittaluga (35) et Cardamatis ont décrit la parthénogénèse des gamètes du *Plasmodium prœcox*.

Cette longue liste est d'ailleurs démembrée par les adversaires de la théorie qui rejettent une à une chacune des confirmations sous les prétextes les plus divers.

Pour Canalis, par exemple, on ne devrait pas tenir compte de sa publication, parce qu'elle a été faite avant l'introduction de la méthode de Romanowsky.

Pour Neeb, le reproche le plus saillant est que son dessin est en blanc et noir, sans coloration.

Enfin, à défaut d'autre grief, l'objection faite à toutes les formes indubitables de parthénogénèse est qu'il s'agit de gamètes ordinaires en voie de dégénérescence.

Cette dernière objection n'est elle-même qu'une inter-

prétation, et par conséquent laisse intacte l'interprétation opposée.

Aussi, malgré tous ces arguments, trouve-t-on nombre d'auteurs qui admettent l'existence de la parthénogénèse.

Thiroux (43), décrit en 1906 des macrogamètes dans lesquels le noyau est en division.

Billet (7), dans son article Hématozoaire du traité du sang, n'hésite pas à conclure en 1913 :

« La parthénogénèse des macrogamètes semble être un fait acquis et indéniable. »

Plus récemment encore Marchoux (30), écrit :

« Au bout de 14 jours en moyenne, il (l'hématozoaire) se divise, comme un plasmodium asexué par une sorte de parthénogénèse. La rosace ainsi formée sert de point de départ à de nouvelles générations de schizontes et de gamètes. »

A côté de la théorie de la parthénogénèse, il convient de citer deux théories parallèles, dues à deux Américains : Mrs Mary Lawson (25) et Ch. Craig.

Pour la première, la division du croissant femelle, serait précédée d'une fécondation de cet élément par les microgamètes, identique à celle qui se passe dans l'estomac du moustique.

Pour le second, les formes de résistance qui, par leur division, provoqueraient les rechutes, seraient non pas les éléments sexués eux-mêmes mais les corps issus de la conjugaison dont nous avons parlé à propos de la division directe.

En résumé, à part quelques auteurs qui nient l'existence de la parthénogénèse, ou, qui tout au moins, ne lui accordent aucun rôle dans la genèse de la rechute, presque tous ceux qui se sont occupés de la question, ont admis l'existence de la division des gamètes, ou de formes voisines, qui, semblables à des kystes, servent à perpétuer la race à travers les périodes défavorables.

Comme nous l'avons dit au début de notre introduc-

tion, nous ignorions pendant que nous faisions les recherches ci-dessus, tous les travaux antérieurs, et nous avons entrepris ce travail sans idées préconçues, uniquement en observant les faits et en tâchant de les interpréter le plus simplement possible.

B/. Le cycle vital des gamètes n'a pas une durée indéfinie, comme on le croyait, sa durée maximum est au plus de 10 à 15 jours.

Cette affirmation est consécutive à un travail de M. Thomson (45), de l'École de Médecine tropicale de Liverpool, paru en 1910. Comme il ne peut s'agir de suivre la vie d'un corps en croissant déterminé, depuis sa formation dans l'organisme, jusqu'à sa destruction, l'auteur s'est adressé à une méthode basée sur la disparition des croissants dans le sang circulant dans certaines conditions.

Nous avons aussi signalé semblable disparition, et nous en donnons une explication toute différente : les croissants se réfugient dans la profondeur des organes pour y attendre le moment de la sporulation.

Nous ferons observer que les confirmations de ce travail ne doivent pas être très nombreuses, puisqu'au cours de nos recherches bibliographiques sur la question nous n'avons pas pu en trouver trace.

Par contre, nous trouvons dans le travail de R. Ross, que nous analyserons tout à l'heure au sujet de la persistance des parasites asexués pendant la phase apyrétique, une observation où les croissants ont été observés pendant plus de 26 jours.

Nous pouvons donc continuer à attribuer aux gamètes de l'hématozoaire le pouvoir d'entretenir les rechutes à brève comme à longue échéance. Toutefois une objection plus sérieuse semble dénier ce rôle aux corps en croissants. Cette objection est :

C/. La disparition des éléments asexués pendant la phase apyrétique n'est qu'apparente.

Cette assertion a été émise par Ross et Thomson (36), dans un travail publié en 1910. Ces auteurs sont partis

de l'idée que, si l'on ne trouve pas d'ordinaire, des parasites asexués au cours des périodes d'apyrexie, cela tient à l'insuffisance de la méthode couramment employée des frottis minces.

Ils prétendent, à l'aide de leur méthode, dite de la goutte épaisse, avoir établi les conclusions suivantes :

Dans certains cas, pendant toute la durée de la phase apyrétique, on trouve des parasites asexués dans le sang circulant.

Ce chiffre n'est pas constant, il varie de façon à présenter un minimum vers le milieu de la phase apyrétique ; dans un certain nombre de cas, ce MINIMUM RESTE EN DESSOUS DE LA LIMITE DÉCELABLE PAR LA MÉTHODE DE LA GOUTTE ÉPAISSE. En d'autres termes, la proposition démontrée pour certains cas, reste purement hypothétique pour d'autres, et n'est vraie que par analogie.

Si l'on reprend, une à une chacune des observations qui servent de base au travail de Ross et THOMSON, nous voyons que leurs résultats sont beaucoup moins nets que leurs conclusions ne le font supposer. Nous ne nous occuperons que des observations ayant trait à des cas de paludisme à *præcox*, nos propres recherches sur la rechute n'ayant porté que sur ce parasite.

Un certain nombre de ces observations donnent des résultats absolument conformes aux nôtres. Ce sont les observations 10, 12, où l'on voit en même temps que la température, tomber le nombre des parasites asexués de 35,300, par exemple, à 0 en 24 heures. En même temps, apparaissent les croissants.

Dans l'observation N° 13 même disparition, toutefois, on n'a pas noté de croissants. Les observations 29, 31, 33, sont analogues à l'observation 13.

Les observations 15 et 16 ne sont guère probantes, non plus, puisque, dans 12 jours, pour l'une, dans 26 jours pour l'autre, on ne rencontre que des croissants, et pas une forme asexuée.

Notons, en passant, que cette dernière observation, contredit nettement l'hypothèse de THOMSON sur la

durée de la vie des croissants. Les cas 14 et 28 sont analogues aux précédents, ils n'en diffèrent que par la constatation, au cours d'une seule journée, en pleine période d'apyrexie, de parasites asexués 100 au millimètre cube dans un cas, 4 dans l'autre. On ne saurait déduire, de ces rencontres sans lendemain, la persistance de parasites pendant toute la durée de l'apyrexie.

Il en est de même de l'observation 32 qui porte sur six jours avec constatation positive dans quatre cas et négative dans deux, sans accès fébriles nettement indiqués et qui ne représente nullement une période apyrétique entre deux accès.

Les observations 19, 20, 21, 22, 24, 25, 30, ne font que montrer la présence de parasites asexués pendant deux ou trois jours après la défervescence, ou un ou deux avant la reprise des accès.

En somme deux observations seulement peuvent servir de base à la thèse de Ross et Thomson, les observations 17 et 23, nous ne parlons pas de l'observation 18 où l'on voit des parasites asexués pendant une vingtaine de jours en pleine apyrexie, mais où le malade ne présente nullement les deux groupes d'accès nécessaires pour étudier ce qui se passe entre un accès et la rechute.

Ces deux séries d'accès sont mieux indiquées sur l'observation 17, mais ils ne sont malheureusement séparés que par 7 jours d'apyrexie franche. Si l'on déduit de ce chiffre, les deux ou trois jours avant la reprise et les deux ou trois jours après la défervescence, pendant lesquels il est normal de rencontrer quelques schizontes précurseurs ou quelques schizontes attardés, cette observation n'apprend pas grand chose, à noter d'ailleurs que pendant cette apyrexie, on ne voit pas la présence de corps en croissants qui sont la règle au cours de l'apyrexie vraie.

Même remarque en ce qui concerne l'observation 23 la phase apyrétique est de quatre jours et ne saurait être comparée à celles décrites dans notre travail. Il faut reconnaître en outre que cette observation men-

tionne quelques constatations isolées de parasites asexués en pleine période apyrétique. Mais on chercherait en vain une courbe régulière de parasites pendant toute cette phase.

Quelque intéressant que soit le travail de MM. Ross et Thomson, il ne nous a pas paru de nature à imposer une opinion définitive sur la question de la rechute.

Sans incriminer la méthode de la goutte épaisse toujours sujette à caution dans les cas de parasites très rares, nous ferons remarquer combien anormale paraît la constatation ci-dessus.

Anormale, parce que si la goutte épaisse permet de voir rapidement et surtout plus complètement une lame, on n'a pas le droit de taxer pour cela l'autre méthode d'insuffisance.

Nous nous sommes imposés systématiquement, de faire des examens comparatifs sur étalement ordinaire et en goutte épaisse. Ces examens portaient sur les malades de quelques divisions de l'hôpital Maillot à Alger et sur les hommes en traitement à la section de paludéens de Cherchell. Nous avons examiné près de 300 lames dans ces conditions.

Voici les conclusions auxquelles nous sommes arrivés:

Dans 88 à 90 °/₀ des cas, les lames reconnues positives à l'examen de la goutte épaisse, ont été également reconnues positives à l'examen de l'étalement ordinaire. Dans 5 à 6 °/₀ des cas, l'examen de la goutte épaisse a seul été positif. Mais dans un nombre à peu près égal de cas, 5 à 6, nous avons trouvé dans le frottis ordinaire, des formes que nous n'avions pas vues dans la goutte épaisse.

Je ne crois donc pas que la différence entre les résultats auxquels sont arrivés Ross et Thomson, et ceux auxquels nous étions arrivés, M. Abrami et moi, tienne uniquement aux méthodes employées, car, pour rares que soient les parasites, étant donné le nombre considérable de préparations que nous avons examinées au cours de notre travail ; il serait bien extraordi-

naire que nous n'ayons pas rencontré au moins de temps en temps des schizontes en pleine période d'apyrexie ; or, il n'en a rien été et chaque fois que nous en avons trouvé, le malade présentait soit un accès net, soit les faibles oscillations thermiques faisant prévoir les rechutes à très brève échéance, ou bien encore le malade, venait de faire sa défervescence dans les jours qui précédaient immédiatement, 1 ou 2 au plus, la date de notre examen.

Mais, même en admettant, que dans certains cas, on trouve des schizontes pendant toute la durée de la phase apyrétique, ces cas, restent à notre avis des exceptions, dont il faudrait rechercher la cause dans quelque particularité de la maladie ou du malade en question, on n'a pas le droit de considérer cette exception comme la règle, surtout, quand l'immense majorité des observateurs, a été amenée à conclure que les corps en croissant étaient les seules formes que l'on trouvât entre deux rechutes, et qu'ils devaient perpétuer la race à travers les passages difficiles pour celle-ci.

Nous ne donnons pas ici cette liste d'observateurs, ce serait répéter, à peu de chose près, celle de ceux qui ont observé la parthénogénèse. Il est bien évident qu'ils n'auraient pas été chercher un semblable processus, s'ils avaient pensé que le cycle asexué suffit à entretenir la vie du parasite.

Pour terminer enfin cette discussion sur la persistance du cycle asexué pendant la phase apyrétique, nous dirons que nous nous proposons de revenir sur cette question, et de la reprendre complètement, chez l'homme en utilisant la méthode de la goutte épaisse, et chez l'animal que nous pourrons sacrifier à notre guise, pour voir ce qui se passe dans la profondeur des organes, au lieu d'être réduit à des hypothèses là-dessus.

Les objections qui nous restent à discuter, ne sont plus maintenant que d'importance très secondaire à côté de celles qui précèdent.

D/.— Les prétendues observations de parthénogé-

nèse, n'ont pas été faites au début de la rechute, mais pendant le cours de celle-ci.

Il n'est pas rare, dans une tierce régulière, d'observer des rosaces plusieurs heures après le début de l'accès, et même dans certains cas, le jour d'apyrexie intercalaire. Or personne ne songe, que je sache, à dénier, pour cela, aux rosaces et à leur fragmentation, un rôle, dans la genèse de l'accès.

Mais, répondront les adversaires de notre théorie, si en effet, l'on rencontre des rosaces en retard, alors même que l'accès a commencé depuis une ou plusieurs heures, du moins en trouve-t-on dans le sang périphérique, au moment de l'accès ou quelques heures avant, tandis que les prétendues formes de parthénogénèse ne se trouvent pas ou très rarement à la période convenable.

Ceci constitue la 5e objection.

E/.— Les constatations de parthénogénèse sont rares, alors que les rechutes sont nombreuses.

Effectivement, le nombre des constatations de parthénogénèse n'est pas en rapport avec le nombre des rechutes cliniquement observées.

Mais les rosaces de *præcox* sont extrêment rares dans le sang circulant, ne se voient que dans des cas très particuliers, dans certaines infections massives, exactement comme les figures de parthénogénèse, et pourtant personne ne met en doute leur existence, pas plus que leur rôle dans les accès dûs à ce parasite.

F/.— La parthénogénèse n'explique pas les cas de rechute en double tierce ou en triple quarte identiques au rythme de la période précédente.

James fait observer qu'il est extrêmement difficile d'admettre que les formes de résistance, gamètes ou formes de conjugaison, sporulent exactement à temps pour reproduire le rythme de la période précédente. Outre qu'il n'est pas démontré du tout que cette conservation du rythme soit la règle, nous avons observé très fréquemment des tierces régulières

rechutant en double tierce et, inversement, on ne voit pas que l'hypothèse de la persistance des générations asexuées l'explique mieux. Admettre que des parasites qui ont subi des modifications suffisantes pour être immunisés contre les réactions de l'organisme, ont continué à suivre leur développement normal, dans le temps habituel, est une hypothèse bien hardie.

Nous dirons donc, en terminant cette discussion, que nous n'avons pas trouvé d'objection suffisante pour rendre inadmissible l'explication que nous proposons de la rechute.

Nous espérons avoir ainsi mis en relief, soit au cours de l'accès soit au cours de la rechute, les faits principaux qui régissent le mécanisme des phénomènes cliniques caractérisant les rechutes à brève échéance.

CHAPITRE III

LES RECHUTES A LONGUE ÉCHÉANCE

Nous avons rangé sous cette rubrique, la reprise, sous des formes cliniques très variables, des accidents fébriles après un laps de temps supérieur à 2 ou 3 mois.

La réalité de ces accidents n'est mise en doute par personne. Même ceux qui n'admettent pas la parthénogénèse, admettent l'existence de rechutes après un temps parfois considérable (2 ans dans un cas cité par Marchiafava et Bignami).

Nous en avons personnellement observé d'indubitables après six mois : celles que nous avons citées au début de ce travail et qui concernent des cas à *Plasmodium præcox*.

Mais, si ces rechutes à longue échéance atteignent fréquemment les paludéens, elles sont loin d'affecter toujours la même allure. Tantôt, il s'agit d'un accès isolé, sans lendemain, tantôt, ce sont des groupes d'accès, des périodes fébriles comme celles de notre période des rechutes à brève échéance. Et nous ne parlons que pour mémoire des phénomènes viscéraux du paludisme, que nous avons systématiquement écartés de cette étude.

Nous rappellerons, avant d'entrer plus avant dans l'étude de ces rechutes, que nos observations ont porté sur des soldats impaludés en Macédoine depuis moins de deux ans. Les conclusions qui les concernent ne s'appliqueront peut être pas à des individus vivant dans un milieu palustre et infestés depuis leur enfance. Mais, chez les malades soumis à notre observation, les faits nous ont amenés aux conclusions suivantes qui

nous paraissent expliquer le mécanisme de ces rechutes (1).

1° Chaque parasite possède une saison propre à son développement.

2° A la fin de la saison favorable, le parasite cesse de se multiplier et les accidents fébriles s'arrêtent. Il semble qu'il s'établisse, entre l'organisme et le parasite, une sorte d'équilibre instable, pouvant être rompu en faveur du parasite :

A/. Sous l'influence d'une perturbation accidentelle de l'organisme vecteur : *changement de climat, refroidissement, traumatisme ou maladie intercurrente :*

B/. Sous l'influence du retour de la saison favorable au parasite.

Nous allons examiner successivement chacune de ces propositions.

La saison propre à chaque parasite.

Nous avons déjà mentionné, dans notre préambule clinique, le cas de ces soldats, atteints par le *Plasmodium præcox*, qui virent leurs accès s'arrêter fin décembre pour reprendre au mois de juillet de l'année suivante. Cet exemple indique d'une façon suffisamment claire la période de fructification du parasite de la tierce maligne : c'est la période estivo-automnale, tandis que l'autre parasite, le *Plasmodium vivax*, se multiplie surtout dans la période hiverno-vernale.

L'observation est ancienne, et l'opposition des Italiens entre la fièvre printanière et la fièvre estivo-automnale, montre que le fait a frappé de nombreux observateurs.

Le *Plasmodium vivax* se développe surtout, en effet, de février à juin. Toutefois, la démarcation est moins nette pour lui que pour le *Plasmodium præcox*, et la proportion des cas "aberrants" que l'on rencontre en

(1) Nous avons tiré la majeure partie des faits et des idées contenues dans le présent chapitre du travail auquel M. ABRAMI a bien voulu nous associer M. SEVESTRE et moi (3).

dehors de la saison propre est plus élevée pour lui. Dans notre statistique de Salonique, nous trouvons 17 % de *vivax* pendant la saison estivo-automnale, contre 1 à 2 % de *præcox*, au cours de la période hivernovernale.

A l'appui de ces faits nous citons les statistiques de différents laboratoires :

1° LABORATOIRE DE ZEITENLIK (Statistique résumée)

Mois	Plasmodium præcox	Plasmodium vivax
Juillet à décembre 1916	83	17
Janvier 1917	50	50
Février à juin 1917	1 à 2	98 à 99
Juillet 1917	60	40

2° LABORATOIRE DE L'ARMÉE D'ORIENT (Dr TEISSONIÈRE) (42).

1915	Décembre	25	75
1916	Janvier	13	86.9
—	Février	0	100
—	Mars	0	100
—	Avril	0	100
—	Mai	0	100
—	Juin	0	100
—	Juillet	21.5	78
—	Août	50.4	49
—	Septembre	82.1	17
—	Octobre	91.9	8
—	Novembre	90.2	9
—	Décembre	55.5	44.4
1917	Janvier	41.6	58.3
—	Février	20.5	79.4
—	Mars	3.2	96.7
—	Avril	0.8	99.1
—	Mai	0.7	99.2
—	Juin	0	100
—	Juillet	6.4	93.6
—	Août	59.1	40.8
—	Septembre	84.9	15

Nous bornerons là les citations destinées à mettre en

évidence cette alternance saisonnière des parasites du paludisme. La constatation est suffisamment ancienne pour n'avoir pas besoin d'autre confirmation.

A la fin de la saison qui lui est propre le Parasite cesse spontanément de se multiplier.

Ce fait nous a frappé d'abord à Salonique, en janvier 1917. Dans des conditions semblables à celles des mois précédents, on vit diminuer considérablement le nombre des accès palustres, et les constatations des parasites devinrent de plus en plus rares.

On pourrait objecter que la majeure partie des paludéens infestés par le *Plasmodium præcox*, avait été évacuée en France, de là leur diminution. Mais, en fin janvier, MM. Pagniez et Cazenave (34) de Gradobor publiaient à la Réunion Médicale de l'A. O., un intéressant travail, suite d'observations poursuivies depuis quatre mois et plus sur des infirmiers de leur formation, avec prises de température bi-quotidiennes, et examens fréquents du sang. De ces observations, il ressortait clairement que chez ces malades, depuis le mois de novembre, les phases fébriles allaient en s'espaçant et en diminuant d'intensité, pour disparaitre presque complètement. En fin janvier, quelques-uns de ces malades eurent de nouveau des accès palustres. MM. Pagniez et Cazenave constatèrent que le *Plasmodium præcox* était remplacé par le *Plasmodium vivax*. Ces auteurs exposaient les faits sans tirer de conclusions.

Les observations individuelles des malades concordent donc avec les statistiques globales des laboratoires pour mettre en évidence cet arrêt du développement du parasite au début de l'hiver.

Ces dernières prouvent en outre la spontanéité de cet arrêt car elles portent sur l'ensemble des différents services de plusieurs hôpitaux avec des malades traités de différentes façons ou même laissés sans aucun traitement.

Nous reviendrons ultérieurement sur les hypothèses

et les conclusions que permet ce phénomène de l'arrêt spontané des accès. Pour le moment contentons-nous d'exposer les faits qui le démontrent.

A partir du mois de février commence une épidémie à *vivax* qui se développe suivant le rythme décrit au chapitre des rechutes à brève échéance. Mais, tandis que les rechutes reviennent fréquemment au début, même au cours de traitements parfois intensifs, nous pouvons constater, dans les premiers jours de mai que leur éclosion est arrêtée beaucoup plus facilement. En outre, comme nous l'avons fait remarquer à propos de la crise hémoclasique, plusieurs malades virent leurs accès cesser spontanément, sans quinine et le retour de ces accès fut empêché par la seule quinine préventive, à la dose de 40 centigrammes par jour.

Bref, il se passe dans le courant de mai un phénomène inverse de celui du mois de janvier.

Le 1er juin, nous constatons un cas de paludisme à *Plasmodium præcox* de nouvelle invasion suivi bientôt de plusieurs autres. Le pourcentage des cas à *Plasmodium vivax* qui se maintenait entre 98 et 99 °/₀ tombe à 50 puis 40 °/₀ alors que dans l'ensemble des services dont nous examinions les prélèvements de sang, les règles de traitement n'avaient guère varié.

Il ressort donc nettement de cet exposé épidémiologique, que le paludisme à *præcox* et le paludisme à *vivax* s'apaisent naturellement l'un vers le mois de mai-juin, l'autre vers décembre-janvier. Ce n'est qu'un apaisement, comme le montre la deuxième partie de la loi, le parasite attendant pour se multiplier à nouveau une modification de l'organisme vecteur :

1° A l'occasion d'un traumatisme ou d'une maladie intercurrente quelconque ;

2° Sous l'influence du retour de la saison favorable.

A|. A l'occasion d'un traumatisme ou d'une affection intercurrente. Ces faits sont présents à la mémoire de tout médecin ayant exercé en Algérie ou aux Colonies.

Il suffit parfois à un algérien anciennement impaludé, d'aller vivre quelque temps dans une région élevée en altitude ou en latitude pour voir apparaître de violents accès palustres.

Innombrables sont les observations d'accès palustres survenus tantôt après une opération chirurgicale, tantôt au cours d'une maladie intercurrente. Il était assez fréquent, à Salonique, de voir des accès provoqués par le paludéen lui-même en se livrant volontairement à un travail pénible, ou en s'exposant au soleil le torse nu.

Mais ces faits ne relèvent que de l'observation sur l'homme, le suivant est fourni par une expérience sur un animal.

En 1908, M. Sergent (39), inoculant des spirilles de la récurrente, à un singe acheté depuis quelque temps par l'Institut Pasteur, avait constaté l'absence de *Plasmodium kochi* dans le sang de ce singe. Au cours des examens pratiqués en vue de la recherche des spirilles, on ne vit pas non plus de *Plasmodium kochi*. Mais les luttes violentes soutenues par l'animal lors des inoculations et des prélèvements réveillèrent sans doute une infection ancienne, car au bout de quelques jours le singe eut de la fièvre, son sang montra la présence de gamètes de *Plasmodium kochi*.

B|. Lors du retour de la saison propre au parasite.

Il est d'expérience banale que nombreux sont les cas où le paludéen rechute pendant deux ou trois années à l'époque où furent contractés les premiers accès.

En dehors des porteurs de *præcox* que nous avons précédemment signalés, nous pouvons citer le cas d'un porteur de vivax, qui, vivant dans une région montagneuse de Macédoine, où la température était plus fraîche que dans la plaine, vit ses accès s'arrêter de mai en octobre, pour reprendre, ensuite, dès les premiers froids.

Il est bien évident, que tous les paludéens ne présenteront pas obligatoirement des rechutes et que les

causes de rechutes, signalées dans le paragraphe précédent, traumatisme, etc., agiront encore plus efficacement au cours de la période favorable au parasite.

UNICITÉ, PLURALITÉ.

Les faits que nous venons d'exposer soulèvent une des questions les plus débattues du paludisme, question encore toute brûlante, celle de la pluralité ou de l'unicité des parasites de cette maladie:

Nous nous sommes contentés de considérer provisoirement le *Plasmodium vivax* et le *Plasmodium præcox* comme deux races distinctes.

Nous estimons utile de rassembler ici les arguments pour et contre la théorie de l'unicité qui ressortent de l'observation de l'épidémie de Macédoine.

Différents auteurs, Armand Delille (5), entre autres ayant assisté aux mêmes phénomènes que nous : infestations primaires à *præcox* en juillet, août, rechutes à *vivax* en mars, avril de l'année suivante, ont cru y voir un argument en faveur de l'unicité du parasite.

Le fait de voir deux parasites se développer alternativement, chez le même malade, peut s'expliquer de deux façons différentes.

1° Le parasite reste le même, seulement, sous les influences des modifications de l'organisme par le changement de saison, ou l'ancienneté de l'infection, il affecte des formes différentes.

Au début, quand l'infection est récente, il prend la forme que l'on appelle *præcox*, au moment des rechutes de printemps, il se présente sous la forme *vivax*.

2° Soit au moment où le paludéen contracte son affection, soit pendant le cours de la période estivo-automnale, il est infesté par deux parasites différents. Mais, la saison étant défavorable pour le *vivax*, celui-ci s'arrête après quelques accès et reste à l'état latent dans l'organisme, jusqu'au printemps suivant, où il provoque des rechutes.

Cette deuxième hypothèse impose deux conditions nécessaires quoique non suffisantes :

1° En été, un certain nombre de malades porteurs de *Plasmodium vivax* ;

2° En été, et aux périodes de transitions, un certain nombre d'infections mixtes.

Or, c'est précisément ce que nous avons constaté.

En dehors des cas mentionnés au début de ce travail, de paludisme de 1re invasion à *vivax* observés à Lemnos, au cours de l'été 1915, nous rappellerons cette proportion de 17 °/₀ de cas de *vivax* constatée à Salonique pendant l'été 1916, et cela chez des gens n'ayant pas encore un an de séjour dans les pays palustres.

On trouve donc en été, une proportion de porteurs de *vivax*, plus faible que celle des porteurs de *præcox*, mais non négligeable.

Il en est de même des infections mixtes. En août 1916, alors que dans un but tout différent, nous examinions chaque jour le sang d'un même malade porteur de *Plasmodium præcox*, il nous est arrivé, dans une seule des lames, de trouver une forme indubitable de *vivax*. Ce fait ne fut pas isolé, nous avons observé assez fréquemment des cas d'infections mixtes. Il est même possible que ces cas eussent été plus nombreux, si nous avions recherché systématiquement ce genre d'infection par des examens quotidiens chez tous nos malades.

Nombre d'infections mixtes ont dû également passer inaperçues, en raison de la nécessité d'un contrôle sévère avant d'admettre leur réalité. Quelques formes jeunes de *vivax* trouvées dans une lame de sang contenant des formes indubitables de *Plasmodium præcox*, ne pouvaient pas suffire, en l'absence d'hypertrophie globulaire ou de granulations de Schüffner, à affirmer une infection mixte.

En résumé, il nous semble difficile d'admettre que la succession des épidémies à *præcox* et à *vivax*, obser-

vées en Macédoine, constitue une preuve en faveur de la transformation du *præcox* en *vivax*.

Nous préférons nous conformer provisoirement à la théorie qui admet deux races parasitaires distinctes et proposer pour expliquer leur succession, les explications qui vont suivre au cours du chapitre suivant.

VUE D'ENSEMBLE SUR LE PALUDISME

La Répartition du Paludisme suivant les Climats, les Saisons

Si l'on examine la répartition du paludisme à la surface du globe on voit que presque toutes les contrées présentent un nombre plus ou moins grand de régions palustres.

Mais le paludisme est loin de revêtir partout la même allure et la même gravité, entre les accès bénins observés de nos jours dans la Camargue par exemple, et le paludisme sévère des régions tropicales, il y a une différence telle que l'on a l'impression d'avoir affaire à des maladies complètement distinctes.

A quoi tiennent ces différences ? A l'intensité plus grande des infestations dans la zone tropicale, peut être, au climat débilitant des colonies sans doute ; mais avant tout, à la race des parasites.

On s'accorde généralement aujourd'hui à diviser les régions palustres en trois catégories : Les régions tropicales, les régions subtropicales et les régions tempérées.

La région tropicale est caractérisée par la prédominance très nette du *Plasmodium præcox*. L'Inde fournit un exemple de ces régions.

La zone tempérée, comme le centre de la France, par exemple, est caractérisée par la présence presque exclusive de *vivax*, les observations de paludisme à *præcox* qu'on y observe sont presque toutes importées.

Entre ces deux régions existe une zone intermédiaire, Midi de la France, Italie Macédoine, Algérie, où les deux parasites se rencontrent en proportions sensiblement égales, mais à des époques différentes.

Le Climat influe donc d'une façon manifeste sur les formes de l'hématozoaire. On peut dire *groso-modo* que

le *Plasmodium præcox* est le parasite des pays chauds, tandis que le *Plasmodium vivax* est celui des régions tempérées.

Comment expliquer cette répartition ?

La température peut agir d'abord directement sur le parasite, au moment de la reproduction sexuée, chez le moustique.

Les expériences de Janczo sur ce sujet, ont montré que les zygotes ne parviennent pas à maturité à la température de 16° et au-dessous.

Ces expériences expliquent fort bien pourquoi le *præcox* ne peut se développer qu'exceptionnellement en France, et pourquoi, dans la région subtropicale, c'est en été seulement qu'on observe les accès de 1re invasion.

Dans la région tropicale, au contraire, où la température est plus constante et plus chaude, le temps pendant lequel les anophèles peuvent se développer et s'infester est beaucoup plus long.

Mais ces faits ne peuvent expliquer que la distribution géographique des cas de 1re invasion et des récidives dues à des réinfections. Nous pensons que ces dernières existent mais sont infiniment moins nombreuses que l'ont prétendu certains auteurs, Grall (19).

Nous avons déjà combattu cette thèse à propos de la pathogénie des rechutes à courte échéance. Nous n'y reviendrons pas et nous citerons quelques lignes de W. M. James (21), qui montrent bien le faible rôle joué par l'anophèle dans la genèse des rechutes :

« Dans la région du canal, il a été observé que l'accroissement de l'épidémie palustre au début de la saison palustre, est hors de proportion avec le nombre des anophélines. Il faut un certain temps pour que les moustiques piquent, s'infectent et puissent ainsi transmettre leur infection. Le nombre des cas de paludisme augmente rapidement aussitôt après la saison des grandes pluies ; même dans la région des villes où le

nombre des moustiques n'augmente pas sensiblement. Quoique les pluies puissent faire rentrer les moustiques dans l'intérieur des maisons, augmentant ainsi les chances de réinfection ou d'infection, le nombre augmenté des moustiques à l'intérieur n'est pas suffisant par rapport à celui des cas de paludisme. En outre, à la fin de la saison humide, le taux de l'épidémie tombe rapidement, en même temps que cessent les pluies, et beaucoup plus rapidement que ne le fait le nombre des moustiques. Ces faits montrent qu'une relation étroite existe entre l'exposition au froid d'une part et l'augmentation de l'épidémie palustre d'autre part, de même qu'entre la cessation de ces expositions et le déclin de l'épidémie. »

Ces faits, et ceux que nous avons rapportés au sujet de l'arrêt spontané des accès palustres à la fin de certaines saisons, montrent que la saison et le climat agissent sur le parasite à l'intérieur même de l'organisme qui l'héberge.

C'est le jeu de ces deux actions qui explique, à notre avis, l'apparition de la plupart des rechutes à longue échéance.

Dans la région subtropicale, en Macédoine par exemple, un soldat est infesté au cours de l'été par les deux parasites : le *præcox* et le *vivax*. Le *vivax* s'arrête rapidement après quelques accès et le *præcox* dont c'est la saison va développer son cycle : les rechutes succèdent aux rechutes.

Vers la mi-octobre, par exemple, ce malade est rapatrié en France. On constate quelques accès de *præcox*, puis le malade a des accès de *vivax*.

Un autre malade, impaludé dans les mêmes conditions, reste à Salonique. On s'aperçoit qu'il continue à avoir des accès à *præcox* jusqu'en fin décembre et c'est en février seulement qu'il commence ses rechutes à *vivax*.

Dans le premier cas, le malade a subi un changement de climat, de la zone subtropicale, il est passé dans la zone tempérée, impropre à la prolifération du *præcox*,

mais où la saison fraîche favorable à la vitalité du *vivax* arrive beaucoup plus tôt qu'en Macédoine. Son organisme est devenu réfractaire au *præcox* et si ce parasite avait été seul le malade aurait paru complètement guéri.

De tels faits ne sont pas de la spéculation pure, ils ont été observés par de nombreux auteurs, en particulier Marchoux (30), qui, au moment où avec MM. Abrami et Sevestre, nous exposions ces vues à la Réunion médicale de l'Armée d'Orient, (fin août 1917) écrivait, le 7 août 1917 à l'Académie de Médecine, « les accès à *Falciparum* sont plus rares en France parce que, pour des raisons inexplicables encore, la tierce maligne semble guérir spontanément sous nos climats ».

Dans le second cas, au contraire, le malade resté dans un pays, qui par son climat rend l'organisme propice au *præcox*, doit attendre que la saison favorable à ce parasite ait pris fin pour voir ses accès s'arrêter.

Le changement ainsi produit permettant le développement du *vivax*, celui-ci commence son cycle.

Pour terminer ce chapitre, nous pouvons dire, qu'il y a deux parasites ; un parasite d'été, un parasite d'hiver. Au premier appartiendrait les régions chaudes au second les régions tempérées. leur apparition alternative dans un même pays est liée à l'alternance des saisons. Des causes individuelles pourront seules les faire apparaitre en dehors de la saison qui leur est propre.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes efforcés, au cours de ce travail d'exposer quelques faits, malheureusement trop incomplets qui, à notre avis jettent quelques lueurs sur les différents mécanismes aboutissant à l'accès palustre.

Nous croyons avoir montré que le paludisme comporte une période primaire, où les accès dans les cas à *præcox* empruntent leur allure continue-rémittente au double jeu de la schizogonie ordinaire et de la division binaire des petites formes annulaires.

Puis, l'organisme ou la thérapeutique intervenant on assiste à la formation des gamètes et dès lors le paludéen est voué aux séries d'accès que séparent des phases d'apyrexie.

Chacun des accès est dû à la segmentation des rosaces, qui survient d'une façon précoce, 4 à 5 heures avant l'accès, provoque une crise hémoclasique analogue à celle qui précède certains accès d'asthme ou d'urticaire. L'accès palustre serait analogue à la réaction qui suit une injection intra-veineuse d'albumine hétérogène.

Puis, la réaction de l'organisme se fait sentir, les gamètes se forment, les parasites qui n'ont pas évolué meurent rapidement, et c'est la phase apyrétique qui dure jusqu'au moment où fléchit le pouvoir de la défense organique. Les gamètes entrent en parthénogénèse. Les formes asexuées reparaissent et avec elles les phénomènes fébriles de la rechute.

Périodes d'accès, périodes d'apyrexies alternent pendant toute la durée de la saison favorable au parasite. La fin de celle-ci arrivant, les accès s'arrêtent et le malade paraît complètement guéri, à moins qu'il n'héberge un autre parasite pour lequel l'époque est

propice, ou que des circonstances particulières, un refroidissement par exemple, ne réveillent le parasite et provoquent ainsi quelques accès en dehors de la saison favorable.

Quand celle-ci sera revenue, le malade présentera des rechutes éloignées sauf s'il a émigré dans une région, qui, par son climat, rend l'organisme humain impropre au développement du parasite en question.

Il semblerait indiqué de tirer quelques conclusions thérapeutiques des faits que nous venons d'exposer. Nous ne le ferons pas ayant étudié plutôt l'évolution spontanée du paludisme que les effets du traitement quinique sur cette maladie.

D'ailleurs, toute conclusion en matière thérapeutique est infiniment dangereuse, nous avons montré l'erreur de certains praticiens, qui, observant *en fin de saison*, ont pris pour l'effet de leur traitement la seule évolution naturelle de la maladie.

Nos recherches sur la pathogénie des accès palustres nous ont montré combien de points restent encore obscurs dans cette maladie.

C'est à leur étude que nous comptons nous consacrer si les événements nous le permettent.

BIBLIOGRAPHIE

1. -- ABRAMI ET SENEVET. — Recherches sur la pathogénie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. — *Bullet. et Mém., Soc. Méd. des Hôp.*, 3e Série, 33e Année, nos 9-10, 22 mars 1917, pp. 519-534.

2. -- ABRAMI ET SENEVET. — La crise hémoclasique avant l'accès palustre. — *Réunion Médicale de l'Armée d'Orient*, mai 1917.

3. -- ABRAMI, SEVESTRE ET SENEVET. — Les variations saisonnières des formes parasitaires du paludisme. — *Réunion Médicale de l'Armée d'Orient*, août 1917.

4. -- ABRAMI. — Voir nos 47 et 48.

5. -- ARMAND DELILLE. — Les aspects parasitologiques du paludisme contracté en Macédoine. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 31 juillet 1917.

6. -- BIGNAMI. — Sulla patogenesi delle recidive nelle febriche malariche. Estratti degli atti per gli studi della Malaria. Rome, 1910, vol. 2, cité par W. M. JAMES.

7. -- BILLET. — Article hématozoaire, in *Traité du Sang* de GILBERT ET WEINBERG, Paris, 1913, BAILLIÈRE, pp. 603-605

8. -- BLUML ET MERZ. — Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg., 1908, 12, p, 249, cité par DEADERICK.

9. -- BRISSAUD. — Voir nos 47 et 48.

10. -- CAILLE. — Voir no 32.

11. -- CANALIS. — Sopr. il ciclo evolutivo d. form. semilun. di Laveran. Arch. Itali. Biolog. 1899, cité par BILLET.

12. -- CAZENAVE. — Voir no 34.

13. -- CRAIG. — Morphology of malarial plasmodia. — The Journ. of infectious diseases, 1910, 7, pp. 285-318.

14. -- DAMON ET Mme HIRSCHFELD. — Le rôle des gamètes dans les rechutes du paludisme. — *Réunion Médicale de l'Armée d'Orient*, novembre 1916.

15. — Dalimier. — Voir n° 22.

16. — Le Dantec. — Traité de pathologie exotique. Paris, 1912. Doin.

17. — Deaderick. — Recurrences in Malaria their causes and prevention. — *Bull., Soc. Path. Exot.*, 1910, t. 3, p. 498.

18. — Ewing. — Clinical pathology of the blood. New-York, p. 754, cité par W. M. James.

19. — Grall. — Traité de pathol. exot. Paris, Baillière 1910, passim.

20. — Hirschfeld. — Voir n° 14.

21. — James W. M. — Etiology of relapse in malaria. — The Journ. of inf. diseases. — Vol. 12, mai 1913, n° 3, pp. 277-324.

22. — Janselme et Dalimier. — De l'élémination de la quinine par les urines. — *Presse Médicale*, n° 43, 2 août 1917, p. 448

23. — Joltrain. — Voir n^{os} 47 et 48.

24. — Laveran. — Paludisme et Trypanosomiase. Paris 1909. Baillière, p. 14.

25. — Lawson. — The estivo automnal parasite, its sexual cycle in the circulating blood. — The Journ. of exper. Medic. 1911, t. 13, pp. 263-283.

26. — Lawson. — The extracellular relation of the malarial parasite to the blood corpuscle. — The Journ. of exper. Medic. 1913, t. 17, pp. 324-343.

27. — Lermoyez. — Voir n° 47.

28. — Lewkowickz. — Centralbl. f. Bakter. Bd. 21, 1897.

29. — Mannaberg. — Malarial disease « Nothnagel's encyclopedy of pract. Medicine » Philadelphia, 1905, p. 2, cité par W. M. James.

30. — Marchoux. — Le paludisme de Macédoine. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 7 août 1917.

31. — Maurer. — Centralbl. f. Bakter. 1902, 32, p. 98.

32. — Monier-Vinard et Caille. — La tension artérielle dans le paludisme. — *Bull. et Mém., Soc. Médic. des Hôpit.*, 3^{e} Série, 33^{e} Année, n^{os} 9-10, mars 1917, pp. 449-455.

33. -- Neeb. — *Journal of Tropic. Medic.* 1910, 13, p. 98.

34. -- Pagniez et Cazenave. — *Réunion Médicale de l'Armée d'Orient*, janvier 1917.

35. -- Pittaluga. — *Etudes sur le Paludisme en Espagne*. Madrid 1902, cité par Billet.

36. -- Ross et Thomson. — Some enumerative studies on malarial fever. — Annals of tropic. Medic. and Parasit. 1910, 4, p. 137.

37. -- Schaudinn. — Arb. a, d, Kaiserl. Geshtamt. 1903, 19, p. 169.

38. -- Sergent Edm. et Et. — Paludisme in Traité d'Hygiène Chantemesse et Mosny. Paris 1910, Baillière p. 274.

39. -- Sergent Edm. — Un cas de réveil d'infection à hémocytozoaire chez un singe. — *Bullet. Société. Path. Exot.*, t. 1, 1908, p. 187.

40. -- Soulié. — Traitement du paludisme. — *Bullet., Soc. Path. Exot.*, t. 10, n° 3, 14 mars 1917, p. 227.

41. -- Swellengrebel. — Ueber die sogenante « intraglobulare konjugation » bel dem Tropikaparasiten. — Arch. f. Schi. u. Tropenhy. t. 20, sept. 1916, pp. 423-432.

42. -- Teissonnière. — Statistique du Laboratoire de l'Armée d'Orient.

43. -- Thiroux. — Annales de l'Institut Pasteur., t. 20, 1906, p. 775, ainsi que p. 772.

44. -- Thiroux. — *Loc. cit.* p. 777.

45. -- Thomson. — A research into the production, life and death of crescent. — Annals of Tropic. Médecine and parasit. 1911, 5, p. 57.

46. -- Thomson. — Voir n° 36.

47. -- Vidal, Abrami, Lermoyez, Joltrain et Brissaud. — Les phénomènes d'ordre anaphylactiques dans l'Asthme. — La crise hémoclas. initiale. — *Presse Médicale*, 11 juillet 1914, p. 525.

48. — Vidal, Abrami, Brissaud et Joltrain. — Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. — La crise hémoclasique initiale. — *Bulletins et Mémoires. Société Médicale des Hôpitaux*, 1914, pp. 256-271.

49. — Ziemann. — Centralbl. f. Bakter. 20, 1896 et 21, 1897.

Vu :

Le Président de Thèse,

H. Soulié.

Vu :

Alger, le 4 Juin 1918.

Le Doyen de la Faculté de Médecine :

Dr Curtillet.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 5 Juin 1918.

Le Recteur :

E. Ardaillon.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

Introduction 13

Les Phénomènes fébriles du paludisme — Essai de division clinique..... 15

Chapitre I..... 20

Les accidents primitifs.

La continue rémittente, la division précoce.

Chapitre II..... 26

Les rechutes à brève échéance.

La crise hémoclasique..... 28

L'apparition précoce des jeunes formes..... 35

Les Périodes d'Apyrexie Intercalaire — La Rechute..... 41

Chapitre III..... 73

Les Rechutes à longue échéance.

Vue d'ensemble sur le Paludisme..... 82

Conclusions..... 87

Bibliographie..... 89

ALGER. — IMPRIMERIE TYPO-LITHO, S. LÉON. — ALGER.